

Etablert praksis på usikkert grunnlag?

SSRI MOT DEPRESJON

AV GUNHILD FELDE

allmennlege i Bergen, medredaktør i *Utposten*

Antidepressiva sammen med samtaleterapi har lenge vært standard behandling ved både moderate og alvorlige depresjoner. Forbruket av antidepressiva, og spesielt SSRI, har vokst enormt de siste årene etter mye fokus på å fange opp og diagnostisere depresjoner, og å sette i verk behandling. Aggressiv markedsføring har selvsagt bidratt sterkt. Bruken av antidepressiva, og spesielt SSRI, som førstelinjebehandling ved depresjoner er bredt akseptert. De fleste av oss har vel også i egen praksis fått inntrykk av at midlene kan ha god effekt. Men hvor god er egentlig dokumentasjonen på at antidepressiva virker?

En artikkel publisert i *British Medical Journal* 16. juli 2005 (Moncrieff J. Kirsch I: Efficacy of antidepressants in adults *BMJ* 2005; 331: 155-9) satte fokus på dette spørsmålet etter at det var vedtatt nye nasjonale retningslinjer som anbefalte SSRIer som førstelinjebehandling ved depresjoner.

Vi vet at placeboeffekten er stor for omtrent all type behandling. Men hvor mye bedre enn placebo skal noe virke før vi skal behandle våre pasienter med dette? (Og staten bruke milliarder av kroner på det?) Studier rundt bruk av antidepressiva kan virke selvmotsigende og med sprikende resultater, alt etter hva som blir målt.

Artikkelen i *BMJ* konkluderer med at de engelske anbefalingene, som synes omtrent å tilsvare de norske, ignorerer viktige data og bør revurderes. Effekten av antidepressiva bør også vurderes spesielt nøye på bakgrunn av den økte suicidalfaren ved bruk av SSRI. Innholdet i artikkelen refereres her i korte trekk.

Høyst marginal effekt av SSRI

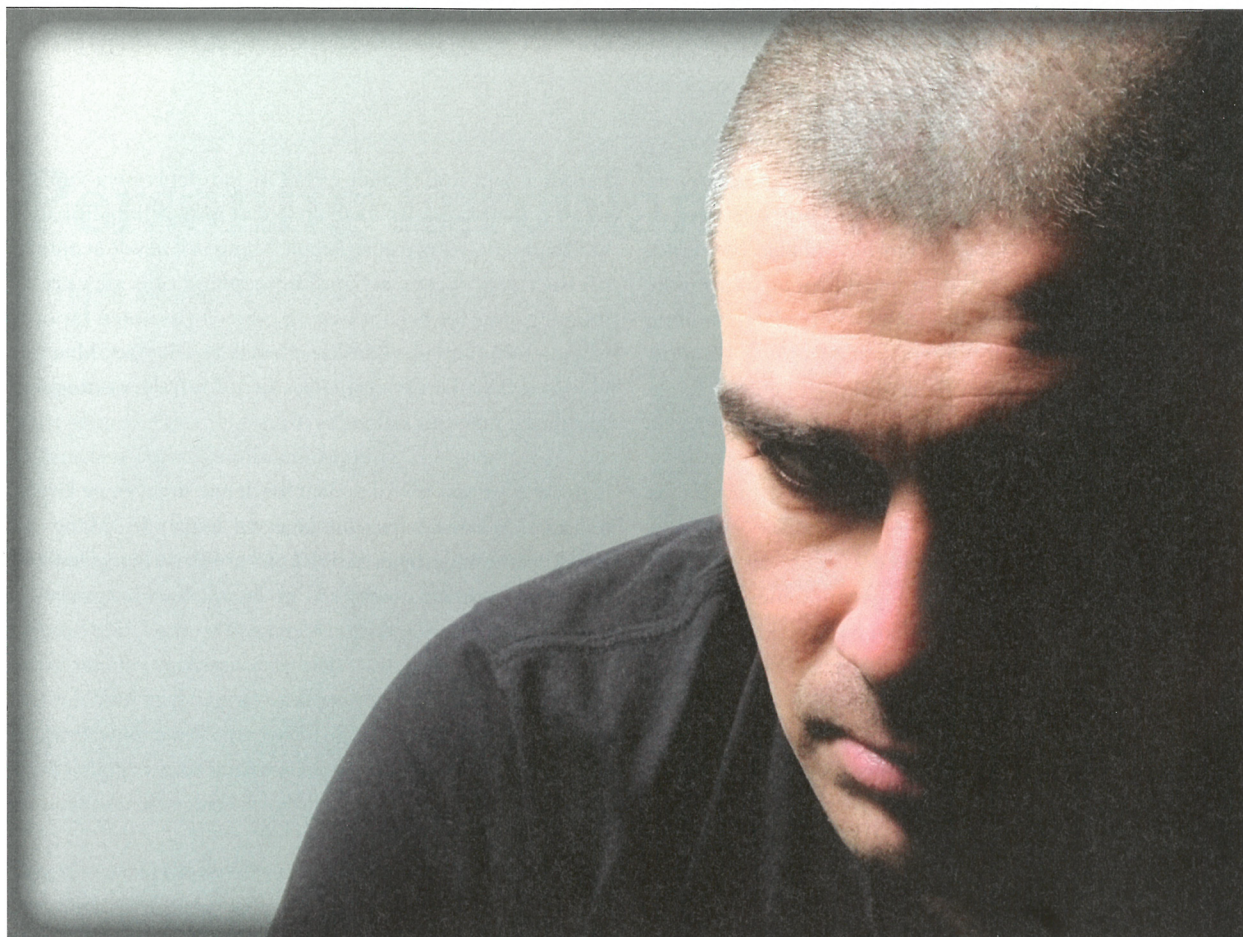
Artikkelen tar utgangspunkt i de engelske anbefalingene fra National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Metaanalysene av placebokontrollerte forsøk, som anbefalingene bygger på, viser en signifikant forskjell i symptomnivå, men forskjellene var så små at de ble ansett som klinisk ubetydelige. Konklusjonen om at medikamentene hadde klinisk viktige fordeler var basert på analyser på respons- og remisjonsrater. Artikkelforfatterne peker på at disse konklusjonene bygget på de samme data for symptomskår som viste at

det ikke var noen klinisk relevant effekt. Det pekes på at inndeling i remisjon og ikke-remisjon kan være problematisk fordi pasienter like over og like under cut-off kan være klinisk umulig å skille. Respons var definert som minimum 12 poeng forbedring på Hamilton skala for depresjon. Forskjellen i gjennomsnittlig forandring på skår mellom medikament og placebo var 1 poeng. Det gav en responsrate på 50 prosent i medikament-gruppa og 32 prosent i placebo-gruppa. De små forskjellene som ble funnet ved de kontinuerlige målemetodene (som ved Hamilton symptomskår) sammenfaller med andre metaanalyser. Khan et al fant 10 prosent forskjell i nivå på symptomer i to metaanalyser. Det finnes ingen konsensus på hva som er en klinisk meningsfull forskjell i Hamilton skår, men det framheves som urimelig at en forskjell mindre enn to poeng på Hamilton depresjonsskala kan ansees som betydningsfull. NICE krevde en forskjell på minst tre poeng for at det skulle ha klinisk betydning.

Det pekes også på at Hamilton har 17 punkter med maksimum skår på 52. 7 av punktene omhandler søvn og angst, hvert av punktene på søvn kan skåre seks poeng. Medikamenter med sedative egenskaper, inkludert mange antidepressiva, kan lage en forskjell på to poeng eller mer uten å utøve noen spesifikk antidepressiv effekt.

Ikke større effekt hos de alvorligst deprimerte

En viktig påstand i retningslinjene fra NICE er at fordelene ved antidepressiva framfor placebo korrelerer positivt med alvorlighetsgraden av depresjonen som behandles. Det har vært en gammel oppfatning at endogene depresjoner, som ofte har blitt sett på som mer alvorlige, responderte bedre på antidepressiva enn reaktive depresjoner. «Regression to the mean» (konvergering mot midtpunktet av dataene) kan ha bidratt til mye av dette inntrykket da det medfører at personer med alvorligere depresjon ved første måling vil vise størst nivå av forbedring totalt sett. Størst forbedring skjer hos pasientene med alvorligst depresjon, både når de behandles med medikament og placebo. Studier spriker noe på dette området, men en nyere metaanalyse referert i artikkelen, fant ingen sammenheng mellom alvorlighetsgrad og antidepressiv effekt, og flere andre studier viser ikke klare resultater.



ILLUSTRASJONSFOTO: RADU RAZVAN. BAKGRUNNSILLUSTRASJONER: THOMAS BROSTROM

Ingen sikker langtidseffekt

Prevalensen av depresjon stiger på tross av økt bruk av antidepressiva. Når det gjelder behandlingsresultater hos deprimerte på lang sikt, vises det i artikkelen til to studier av deprimerte som ble behandlet av allmennleger og psykiatere. Begge studiene viste at pasienter som ble behandlet med antidepressiva på sikt hadde det dårligere enn pasienter som ikke ble behandlet med antidepressiva, selv etter at det var justert for alvorlighetsgrad i utgangspunktet. Det kunne ikke oppdrives sammenlignende studier som viste at det gikk bedre med pasienter som fikk antidepressiva.

Noen har foreslått en kausal sammenheng mellom økt bruk av antidepressiva og observert fall i suicidalrater i enkelte land. Dette er i artikkelen imøtegått med at fallet i suicidalrate begynte lenge før denne perioden og at suicidalraten har økt i enkelte grupper og land på tross av økt bruk av antidepressiva. Metaanalyser har ikke funnet reduserte suicidalrater eller suicidal handlinger hos grupper på antidepressiva sammenlignet med placebo.

Oppsummering

NICE-data antyder at SSRI ikke har klinisk betydningsfull gunstig effekt i forhold til placebo. Dette samsvarer med andre metaanalyser. I tillegg argumenteres det også for at metodologiske artefakter kan stå for den lille effekten som er sett. Bevisene for at antidepressiva er mer effektivt ved alvorligere tilstander er ikke sterke. Langtidsutfall på de-

presjon og suicid viser ingen overbevisende fordel av antidepressiva. Artikkelforfatterne mener at balansen mellom fordeler og risiko er ufordelaktig ved behandling med antidepressiva, at dette må få konsekvenser for anbefalingene, og at det må utvikles bedre behandlingsalternativer til medikamentell behandling.

Reaksjoner og diskusjon i BMJ i etterkant

Det kom mange reaksjoner på artikkelen, blant annet fra dem som stod bak NICE-retningslinjene for behandling av depresjon. De fleste innsigelsene ble slått kraftig tilbake av artikkelforfatterne.

-Det ble påstått at artikkelen inneholdt en del unøyaktigheter, og det påpekes at anbefalingene bygger på endepunktdata som taler for anbefaling av antidepressiva som første linje behandling. Som svar på dette siterer artikkelforfatterne selve retningslinjene, som sier at det er grunnlag for å påstå at det er en statistisk signifikant forskjell til fordel for SSRI framfor placebo når det gjelder å redusere depresjonsymptomer, *men denne forskjellen er i følge retningslinjene selv sannsynligvis ikke klinisk signifikant*. Under punktet klinisk sammendrag i retningslinjene, står det gjentatt at *det ikke synes å være noen forskjell mellom SSRI og placebo på endepunkt*. Artikkelforfatternes konklusjon blir derfor at hvis NICE sine anbefalinger bygger på endepunktdata slik de sier, burde konklusjonen på det bli at SSRI ikke kunne anbefales brukt i det hele tatt.

– Det kom også kommentarer som gjaldt langtidseffekten av antidepressiva, og at det i enkelte studier ser ut til å være en bedre effekt hos de som får SSRI i forhold til placebo på sikt. Artikkelforfatterne svarer til dette at det først og fremst ikke er vist at det er noen langtidseffekt av korttidsbehandling med antidepressiva. Et annet interessant poeng er at langtidsstudiene ofte er usikre fordi de er diskontinuerlige forsøk. Det vil si forsøk der alle fikk antidepressiva til å begynne med, men der noen etter hvert settes over på placebo og at disse sammenlignes med de som fortsatte på antidepressiva. At placebogruppa her ofte kommer dårligere ut, kan reflektere et seponeringsproblem, heller enn at det er en reell fordel ved antidepressiv behandling. Seponeringssymptomer og angst i tilknytning til disse symptomene, kan ha vært feiltolket som tilbakefall av depresjonen. Symptomene på mulig tilbakefall (eller kun seponeringssymptomer) kommer uavhengig av om pasienten har vært behandlet kort eller lang tid. Artikkelforfatterne mener at mange av disse studiene ble publisert før seponeringsreaksjonene var godt nok dokumentert og at konklusjonene i forsøkene derfor ikke kan vektlegges.

Hva skalvi så tro?

Artikkelen i BMJ reiser en rekke interessante spørsmål, både i forhold til bruken av antidepressiva spesielt, men også i forhold til kunnskapsgrunnlaget vårt generelt. Bruken av særlig SSRI er godt etablert i behandlingen av de deprimerede. Lures vi av effekten vi synes vi ser? Ville alt vi puttet i pasienten virket omtrent like godt? Det kan synes slik utfra gjennomgangen av data som er gjort i denne artikkelen.

Samtidig viser studier på antidepressiva at det faktisk er en svært effektiv behandling. Noen studier viser over 50 prosent bedring hos pasientene som fikk antidepressiva, altså inkludert placeboeffekten. En høy prosent av pasientene som får antidepressiva blir bedre. Få andre behandlinger vi driver med kan vise til så gode resultater. Men hadde vi gitt pasientene sukkerpill, noe vi av etiske grunner ikke kan gjøre, hadde det altså sannsynligvis hatt nesten samme effekt – og spart samfunnet for milliarder og pasientene for såvel bagatellmessige som farlige bivirkninger.

En definisjon på placebo er «en psykologisk effekt ved bruk av legemidler (og enhver behandling), d.v.s. den delen av legemidlers virkning som ikke skyldes dets spesifikke effekt, men er et resultat av pasientens forventning» (Lerum). En annen måte å se det på er å se placebo som pasientens egne selvhelbredende krefter. I en behandlingsrelasjon gjør vi oss nytte av dette hele tiden.

I studier som undersøker effekt av antidepressiva vil oppfølging med samtaler være en del av behandlingen både i medikament- og placebogruppa. Mange vil hevde at antidepressiva ved dagens behandlingsopplegg ofte vil være en inngangsport for behandling og gjøre at pasienten får oppfølging som han/hun kanskje ellers ikke ville fått. Men kan vi forsvare bruken av et medikament fordi det er inngangsporten til noe som virker?

Temaet er et apropos til temaet for denne utgaven av Utposten, nemlig kunnskapsgrunnlaget for faget vårt. Mange legers kliniske erfaring er at SSRI virker bra på mange enkelt-pasienter. Kanskje mangler vi gode nok forskningsmessige metoder til å fange opp dette. Metaanalyser med store forsøkspopulasjoner er et grovmasket garn som kan gjøre at variasjoner mellom undergrupper ikke fanges opp. Men det har, som nevnt, vært gjort mange forsøk på å finne undergrupper blant de deprimerede hvor antidepressiva virker spesielt godt, uten at det har lyktes å oppdrive overbevisende resultater.

Er da den kliniske erfaringen hos hver enkelt lege ingenting verdt i forhold til store metaanalyser og EBM? Problemet er at vi, når vi synes vi ser en effekt av en medisin, ikke kan vite om det er akkurat den kjemiske substansen som har virket. Hvis vi skal bruke erfaring med at det virker som argument for å beholde en behandling, er vi i samme kategori som fotsoneterapeuter og irisdiagnostikere. Hvor lenge skal vi beholde en behandling som ikke er stort bedre enn placebo i påvente av at vi får bedre forskningsmessige metoder til å fange opp det vi tror vi ser?

Dette blir vanskelig. For meg som lege blir dette et nesten eksistensielt spørsmål. Jeg vil hjelpe pasientene mine best mulig samtidig som jeg vil beholde min integritet faglig og forholde meg til forskningsbasert kunnskap. På den ene siden er det vanskelig å gå på akkord med gjeldende retningslinjer. Samtidig viser de placebokontrollerte studiene knapt noen signifikant effekt av den kjemiske substansen. Mange retningslinjer innen forskjellige medisinske områder har gjennom årene blitt forkastet da de ikke har vist seg å holde mål. Barn med otitis media fikk tidligere behandling med antibiotika på liberalt grunnlag – og ble friske. Etter hvert oppdaget man at de som regel blir like fort friske av seg selv – og retningslinjene ble endret. Et av de nyeste eksemplene er glukosamin ved arthrose, som nå ikke synes å virke som man trodde.

En kan undre seg på om noe bør skje med retningslinjene for depresjonsbehandling.

Har du kommentarer, reaksjoner eller spørsmål om artikkelen? Inspirerer den deg til å skrive noe selv?
Ansvarlig redaktør for denne artikkelen har vært Gunhild Felde. Kontakt henne på gunhild.felde@online.no