

SSRI MOT DEPRESJON

Etablert praksis på usikkert grunnlag?

GUNHILD FELDE intervjuer PÅL SANDVIK

Utposten satte i nr 4/2006 fokus på bruken av anti-depressive midler og dokumentasjonen bak denne behandlingen. Utgangspunktet var en artikkel publisert i British Medical Journal 16. juli 2005 (Moncrieff J. Kirsch I: Efficacy of antidepressants in adults BMJ 2005; 331: 155–9) som tok opp dette spørsmålet etter at det var vedtatt nye nasjonale retningslinjer i England som anbefalte SSRIer som førstelinjebehandling ved depresjoner. Metaanalysene av placebokontrollerte forsøk, som anbefalingene bygget på, viste en signifikant forskjell i symptomnivå mellom medikament- og placebogruppe, men forskjellene var så små at de ble vurdert som klinisk ubetydelige. Kommentartikkelen i BMJ konkluderte med at de engelske anbefalingene, som synes omtrent å tilsvare de norske, ignorerer viktige data og bør revurderes. Det var i 2006 vanskelig å få noen faglig kommentar på disse synspunktene fra noe norsk fagmiljø. Det var tydelig et komplisert farvann å bevege seg inn i. Saken er i det siste aktualisert i forbindelse med en fersk studie (Kirsch et al: Initial severity and antidepressant benefits: a metaanalysis. PLoS Medicine 2008) som tar for seg metaanalyser som omhandler klinisk effekt av antidepressive medikamenter. Denne gjennomgangen inkluderte også negative, upubliserte studier. Forfatterne av denne ferske artikkelen konkluderer med at det er liten grunn til å skrive ut antidepressiva ved milde og moderate depresjoner med mindre andre behandlingsopplegg har vært mislykket. Medikament-placeboforskjellen øker ved alvorlige depresjoner, men selv ved alvorlige depresjoner er forskjellen liten. Saken følges her opp ved et intervju med psykiater Pål Sandvik ved St.Olav Hospital.



Gunhild Felde

f. 1971. Fastlege i Bergen. P.t. deltid allmennpraktikerstipendarbeid om sammenheng mellom urininkontinens og angst/depresjon. Medredaktør i Utposten 2003–2007.

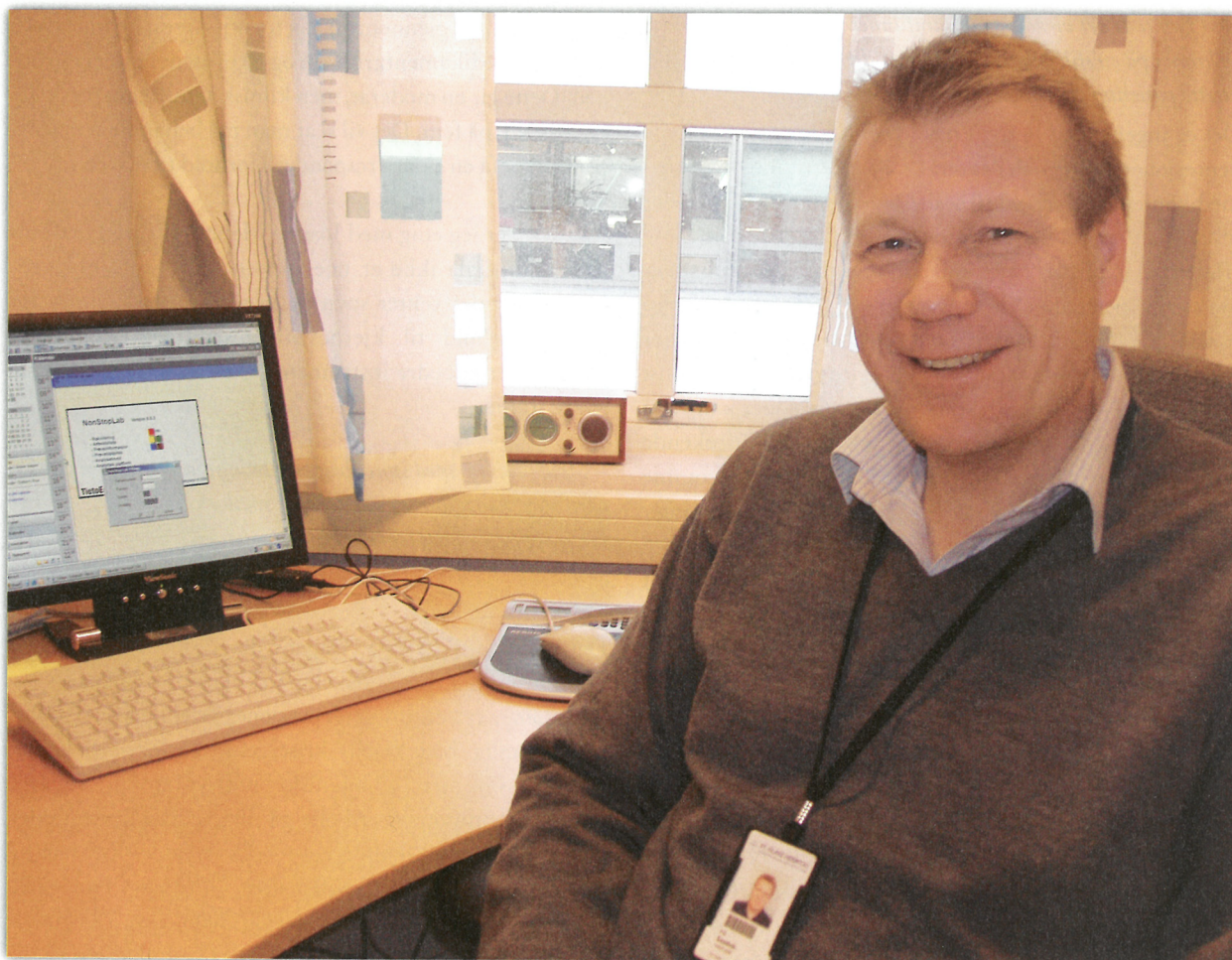
– For en allmennlege som følger retningslinjene og skriver ut antidepressiva til deprimerte pasienter, og som også mener å ha sett positiv effekt hos egne pasienter, er både kommentartikkelen i BMJ og de nye resultatene til Kirsch et al urovekkende lesning. De placebokontrollerte forsøkene viser liten forskjell mellom placebo og medikament. Lures vi av effekten vi tror vi ser? Ville alt vi puttet i pasienten virket omtrent like godt? Eller kan vi fortsette dagens behandling i trygg visshet om at den er solid faglig fundamentert?

Vi må ikke glemme at depresjon diagnostisert etter stringente kriterier er en alvorlig tilstand med høy grad av tilbakefall, kronifisering, funksjonsnedsettelse, sykелighet og dødelighet. Det er overordentlig viktig å ikke skape et klima av behandlingsmessig likegyldighet ved denne tilstanden, ikke minst fordi det allerede er et problem at deprimerte ikke søker behandling.

Selv om de behandlingsmetoder vi har i dag på ingen måte er optimale, viste for eksempel STAR*D som er en stor studie med naturalistisk design, at systematisk trinnvis utprøving av ulike antidepressive medikamenter og/eller psykoterapiregimer over ett år ga en teoretisk kumulativ remisjonsrate på nærmere 70 prosent.

STAR*D inkluderte 3600 pasienter, studien var randomisert, men åpen og uten placebogruppe. Alle startet med en standard behandling (citalopram i 12 uker). I trinn to ble pasienter som ikke responderte randomisert til en av syv ulike behandlinger: Bupropion, sertralin, venlafaxin, citalo-

Som bakgrunn for intervjuet henvises det for øvrig til innlegget i Utposten nr. 4/2006.



Pål Sandvik ble legeutdannet i 1986 og er spesialist i psykiatri og klinisk farmakologi. Det meste av hans erfaring er fra akuttpsykiatri. Overlege, spesialist i psykiatri og klinisk farmakologi på avd for klinisk farmakologi, St. Olavs Hospital i Trondheim.

pram + bupropion, citalopram + buspiron, citalopram + kognitiv terapi eller bare kognitiv terapi. Nonresponderene kunne i trinn tre randomiseres til nortriptylin, mirtazapin eller få tillegg av litium eller T₃. I trinn fire kunne nonresponderne randomiseres til tranlycypromin (MAO-hemmer) eller venlafaksin + mirtazapin.

Både pasienter og lege visste hva som ble gitt og pasientene fikk også velge hvilke behandlinger de skulle bli randomisert til. Hensikten var å imitere vanlig klinisk virksomhet, men svakheten med studien er at man ikke kan vite hvordan det hadde gått med pasientene hvis de hadde fått placebo.

Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU) i Sverige ga i 2004 ut en svært omfattende metaanalyse av behandlingseffekter ved depresjon. Det norske legemiddelverket støtter sine anbefalinger på denne utredningen som slår fast at det er et stort antall antidepressive legemidler og flere typer psykoterapi som har veldokumentert effekt i behandlingen av depresjon hos voksne.

Likevel er Joanna Moncrieffs kritikk viktig. Det er en rekke problemer med legemiddelstudier. Høy placebo-effekt, overdrevet fokus på små statistiske forskjeller og selekterte pasienter reduserer overføringsverdien til klinikken. Industrisponsing og manglende publisering av negative studier bidrar til skjevhet.

Grunnlaget for kritikken er forsterket med den nylig publiserte metaanalysen av Irving Kirsch. Denne viser helt klart at forskjellen i behandlingseffekt mellom antidepressiva og placebo er liten for milde og moderate depresjoner. Til en viss grad har vi alle sammen blitt forledet til å tro at antidepressiva har bedre effekt enn de faktisk har.

– Studien du refererer til som viser remisjonsrate på 70 prosent er en av flere ikke-placebokontrollerte studier som viser god effekt av antidepressive medisiner. Samtidig lever vi i en medisinsk virkelighet der vi gjerne vil kunne vise til at medikamenter vi gir virker bedre enn placebo. De placebokontrollerte studiene på antidepressiva viser alltid en forskjell, om enn liten, i favør av medikament. Er denne forskjellen etter din mening stor nok til

at vi kan si at det virker, og at samfunnet skal bruke milliarder av kroner på en slik behandling? Og er den stor nok til at vi skal utsette pasienter for til tider betydelige bivirkninger?

Det er ingen i dag som vil hevde at vi ikke skal behandle depresjoner. Spørsmålet er om vi behandler for mange med medikamenter i forhold til andre behandlingsmetoder. For milde eller moderate depresjoner har psykoterapi like god effekt som medikamenter, men tilgangen på psykoterapi er liten. Min personlige mening er at en god del av dagens pasienter kunne klart seg uten antidepressive medisiner hvis tilgangen på psykoterapi økte. Dette gjelder ikke minst fordi mange med milde til moderate depresjoner kan være mer preget av funksjonstap enn symptomer. En økende erkjennelse av at nyere antidepressiva kan ha plagsomme og til dels alvorlige bivirkninger, trekker i samme retning.

På den andre siden er det også undersøkelser som viser at store grupper av deprimerte ikke får adekvat medikamentell behandling, så det er ikke er noe entydig svar på dette spørsmålet.

Det er ingen som med sikkerhet kan si hva som er optimalt nivå av forskrivning av antidepressiver. Det er funnet en korrelasjon mellom fall i selvmordsrate og den økningen man hadde i forskrivning av antidepressive fra begynnelsen av 1990-tallet. Tolkningen er imidlertid omdiskutert. Korrelasjonen kan tyde på at et visst nivå av antidepressiv forskrivning er gunstig, men beviser på ingen måte at dagens nivå er riktig. Derimot gir det grunn til ettertanke at tall fra USA og Nederland har vist økt forekomst av selvmord hos unge etter at forskrivningen av antidepressiver i disse aldersgruppene ble redusert som følge av legemiddelmyndighetenes advarsler.

Symptomskår, respons- og remisjonsrater

– Konklusjonen hos NICE var at medikamenter hadde klinisk viktige fordeler basert på respons- og remisjonsrater. Samtidig viser data som bygger på samme symptomskår at det ikke var noen klinisk relevant effekt. Det pekes i BMJ-artikkelen 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. Bruken av disse begrepene kan virke forvirrende...

Det er ikke tvil om at gjennomsnittlig reduksjon i symptomskåre kan være et lite klinisk relevant mål. Derimot må responsrate (definert som 50 prosent reduksjon av symptomskåre), og særlig remisjonsrate (andelen som er symptomfri) regnes som klinisk relevante endepunkter selv om de bygger på samme data. Hun har rett i at tallene vil ha en viss usikkerhet, men en god studie vil oppgi konfidensintervallet slik at leseren selv kan bedømme denne usikkerheten.

NICE angir en gjennomsnittlig forskjell i responsrate på 50 prosent i medikamentgruppen og 30 prosent i placebogruppen. Dette gir en moderat, men klinisk signifikant forskjell, med NNT på fem. Det vil si at man må behandle fem pasienter for å få en ekstra responder i forhold til placebo.

For øvrig er jeg enig med Joanna Moncrieff i at Hamiltons depresjonsskala ikke er noe spesielt godt skåringsinstrument fordi det vekter søvn og vegetative symptomer for høyt i forhold til kjernesymptomene ved depresjon. MADRS er et bedre instrument og er standard i de fleste nyere studier.

– Metaanalyser med store forsøkspopulasjoner er et grovmasket garn som kan gjøre at variasjoner mellom undergrupper ikke fanges opp. Kan det tenkes at vi mangler gode nok metoder til å fange opp undergrupper av deprimerte som medikamentene virker på?

Det er antagelig riktig. Dagens diagnostiske kriterier er upresise og gjør det vanskelig å skille reaktive depressive symptomer fra egentlige depresjoner. Depressive symptomer er vanlige både ved livskriser, eksistensielle problemer, sosiale problemer, økonomiske problemer og somatisk sykdom. Symptomene vil ofte gå tilbake hvis de underliggende problemene løses, mens medikamenter alene kan ha begrenset effekt hos slike pasienter. Vi trenger biologiske markører som kan støtte depresjonsdiagnosen. Det finnes noen kandidater for dette, men foreløpig ingen som er tilstrekkelig validert for bruk i klinikken.

Større effekt ved alvorlige depresjoner?

– Det har vært sprikende resultater om hvorvidt antidepressiva virker best ved alvorlige depresjoner. I artikkelen i BMJ fra 2005 refereres det til minst en stor metaanalyse som ikke viste noen slik sammenheng. Det hevdes at «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. Den nylig publiserte gjennomgangen av metaanalyser av Kirsch et al viste at medikament-placeboforskjellen øker ved alvorlige depresjoner, men er liten selv hos denne gruppa. Hvordan vil du oppsummere dette?

De aller fleste pasienter som inngår i legemiddelstudier er etter kliniske vurderinger moderat deprimerte selv om de har høy symptomskåre. Blant annet vil suicidale pasienter nesten alltid ekskluderes. Subgruppeanalyser på de «sykeste» pasientene i en legemiddelstudie er derfor ikke noe godt mål på behandlingseffekt ved alvorlig depresjon, men viser en tendens til at pasientene med mest symptomer har mindre effekt av placebo.



ILUSTRASJONSFOTO

Det gjøres få placebokontrollerte studier på pasienter med reelle alvorlige depresjoner, for eksempel melankolier eller psykotiske depresjoner. Statens beredning for medicinsk utvärdering angir at antidepressiva og ECT (elektrosjokk) er de best dokumenterte behandlingene ved alvorlig depresjon, men mangelen på gode studier gjør at evidensen er moderat.

Langtidseffekt

– *Langtidsstudiene referert i BMJ-artikkelen fra 2005 viser at pasienter behandlet med antidepressiva på sikt til og med kunne ha det dårligere enn de som ikke fikk slik behandling, også etter justering for alvorlighetsgrad. Som allmennlege møter jeg ofte pasienter som har stått på antidepressiva i flere år, og som har problemer med å slutte, eller som ikke ønsker å gjøre seponeringsforsøk fordi de opplever det som en trygghet å bruke medikamentet, og er redd for tilbakefall. Hva bør vi si til disse pasientene?*

Artikkelens kritikk av langtidsbehandling støtter seg på få og gamle studier. SBU angir at det er sterk vitenskapelig støtte for at pasienter med tilbakevendende eller særlig alvorlige depresjoner får sin risiko for tilbakefall halvert ved fortsatt behandling i inntil tre år. Flere andre meta-analyser de siste årene bekrefter dette.

Når det gjelder vedlikeholdsbehandling med medikamenter utover tre år mangler det studier. Beslutninger om lengre behandling må derfor tas på klinisk grunnlag. De fleste klinikere vil vegre seg mot å seponere antidepressiva hos stabile pasienter som har hatt flere tidligere episoder, men dette må vurderes opp mot hva pasienten foretrekker og ikke minst bivirkninger.

Det gir liten mening å presse pasienter til langtidsbehandling med antidepressiva hvis de får nedsatt livskvalitet på grunn av bivirkninger, ikke minst fordi en betydelig andel får tilbakefall til tross for vedlikeholdsbehandling. Det viktige er å gi pasienter som har hatt flere depressive episoder vedvarende strukturert og regelmessig oppfølging hvor medikamenter kan være en av flere mulige intervensjoner.

Allmennlegen som samtaleterapeut

– *Det kan altså synes som om det er et overforbruk av antidepressiva hos de mildt til moderat deprimerte. Disse pasientene ville ifølge den nylig publiserte studiegjennomgangen til Kirsch sannsynligvis respondere like bra på samtaleterapi. Allmenn-*

legene utøver jo mye samtaleterapi i dag. Vil våre samtaler være gode nok hvis vi skal kutte ned på forbruket av antidepressiva?

Mange allmennleger utfører denne oppgaven på en utmerket måte i dag. De grunnleggende aspektene ved psykoterapi slik jeg ser det er diagnostikk, empati og pedagogikk. Strukturert og planmessig oppfølging hvor problemer, symptomer og løsninger blir diskutert, eventuelt med bistand fra familie og det sosiale hjelpeapparatet vil være tilstrekkelig for mange pasienter. Jeg tror det er en myte at slik intervensjon trenger å være veldig tidkrevende eller langvarig.

De fleste leger har tilstrekkelige ferdigheter for å utføre dette, men en opplæring for eksempel i kognitiv adferdsterapi eller andre spesifikke terapiformer vil alltid være nyttig.

– Mange pasienter som bruker antidepressive medikamenter forteller at de opplever at sårbarheten for inntrykk utenfra blir mindre, de føler seg mer robuste. Er det vitenskapelige holdpunkter for dette, og hvordan kan det eventuelt måles?

Dette kan være en av hovedeffektene av SSRIer, særlig mot generalisert og sosial angst ved at pasientene blir mindre følsomme for angstskapende inntrykk. Det kan være at denne effekten også gir økt motstandskraft mot stressorer, og dermed bidrar til den antidepressive effekten. Fenomenet er ikke godt beskrevet i litteraturen, og vanskelig å måle. Noen pasienter beskriver personlighetsforandring med emosjonell flathet og likegyldighet, noe som kan oppleves ubehagelig.

– Du var leder for ekspertgruppen nedsatt av Kunnskapssenteret som skulle evaluere effekten av forskjellige SSRIer. Gruppen trakk seg i forløpet med arbeidet. Hva var grunnen til det?

Vi hadde som oppdrag å se om det var forskjeller i effekt og/eller bivirkninger på nyere antidepressiver. Prosjektet ble imidlertid forsinket. Vi trakk oss som forfattere fordi Kunnskapssenteret ikke kunne gi oss tilstrekkelig tid til å vurdere den endelige rapporten før publisering. I ettertid har vi hatt en del innvendinger mot innholdet i rapporten, og har publisert en kommentar i Tidskrift for den norske legeforening.

– Salget av antidepressive medikamenter har eksplodert. I hvor stor grad vil du si at den farmasøytiske industrien har påvirket denne utviklingen?

Det er ingen tvil om at farmasøytisk industri i stor grad

påvirker hvilke antidepressiver legene velger å forskrive. Tydeligst ser vi dette gjennom markedsføringen av escitalopram. Etter min mening er det vanskelig å finne tilstrekkelig objektiv dokumentasjon for at escitalopram er vesentlig bedre enn citalopram. Likevel er det nesten utelukkende escitalopram som blir forskrevet.

I hvor stor grad farmasøytisk industri også har påvirket totalsalget er vanskeligere å vurdere, men det er min personlige mening at markedsføringen har skapt et større marked for antidepressive medikamenter ved milde til moderate depresjoner enn det er faglig grunnlag for.

– Mange behandlingsmetoder og retningslinjer innen forskjellige medisinske felt har gjennom årene blitt forkastet da de ikke har vist seg å holde mål. Ut fra de siste publiserte resultater på effekt av antidepressiva, tror du dagens antidepressive medikamenter har kommet for å bli?

Dagens antidepressive medikamenter har klare begrensninger. Det ville overraske meg mye om man i framtiden ikke klarte å utvikle medikamenter med andre og bedre virkningsmekanismer.

Så har vi kommet nærmere en sannhet i dette?

En fersk, stor metaanalyse tyder altså i retning av at vi sannsynligvis skriver ut for mye antidepressive medisiner, spesielt ved milde og moderate depresjoner.

En fare ved å sette fokus på dette, er at de deprimerte, som fra før er en underdiagnostisert gruppe, kan bli utsatt for behandlingsvegring. En utfordring for allmennlegene må bli å ha tro på verdien av samtaler med pasientene, og kanskje også tilegne seg noen nye verktøy til bruk i slik terapi.

Når bruken av antidepressive medisiner settes under lupen, svarer industrien med at kritikerne mangler forståelse for psykisk syke og deres familier. Dette er urettferdig og dårlig argumentasjon, både mot de deprimerte og mot kritikerne – og det bør ikke hindre oss i å søke sannheten i dette.

Samtidig vil enkelte aktører også være ute etter en ny medisinsk skandale, en holdning som heller ikke tjener pasientene fordi det kan frata mange god og veldokumentert hjelp. Hvor sannheten i dette ligger, er ikke godt å si, og det er vel fortsatt god grunn til å innta en avventende holdning.