

## Projekttitel (på svenska)

HUR EFFEKTIVA ÄR DE ANTIDEPRESSIVA MEDLEN?

## Projektledare

Elias Eriksson

## Innehåll

1. Projektidé, syfte, bakgrund, relation till övrig FoU inom området
2. Relevans
3. Genomförande
4. Etiska överväganden
5. Förväntat resultat
6. Samarbeten
7. Nyttiggörande, spridning, kommunikationsplan
8. Litteraturreferenser

## Projektidé

*Den aktuella kontroversen kring antidepressiv behandling*

Depression utgör ett av de vanligaste skälen till sjukskrivning i Sverige, och både nationella och internationella epidemiologiska studier bekräftar att detta tillstånd utgör en av de vanligaste orsakerna till ohälsa. Ur ett folkhälsoperspektiv är det därför angeläget att det råder samsyn avseende nyttan av olika typer av antidepressiv behandling. Vad gäller värdet av det som länge setts som förstahandsbehandling, dvs antidepressiva farmaka av typen selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), råder för närvarande dock en mycket bekymmersam brist på konsensus.

Å ena sidan medicinerar ca 7% av svenska folket för närvarande med ett antidepressivt läkemedel, oftast ett SSRI-medel, och de som någon gång har behandlats med dessa farmaka är ännu långt fler. Och även om dessa medel också används för andra tillstånd finns det skäl att tro att de flesta av dessa förskrivningar avser depressionsbehandling.

Å andra sidan har under senare år föreslagits att SSRI-medlen i själva verket saknar antidepressiva egenskaper. T ex har Irving Kirsch, professor i psykologi vid Harvard, hävdats att skillnaden i effekt mellan SSRI-preparat och placebo är alltför liten för att vara kliniskt meningsfull, och att den skillnad man trots allt ibland noterar sannolikt är sekundär till medlens biverkningar; tanken är att den patient som deltar i en placebokontrollerad studie och upplever bieffekter inser att hon/han inte har lottats till placebogruppen och härmed erfar en förstärkt, specifik placeboeffekt (1).

Kirschs ifrågasättande av SSRI-medlen har fått stort medialt genomslag; t ex har frågan ägnats betydande utrymme i det kända amerikanska TV-programmet *60 minutes* (2) och varit föremål för ett 5-sidigt reportage i *Newsweek*. Marcia Angell, som tidigare var chefredaktör för det medicinska områdets högst rankade tidskrift, *New England Journal of Medicine*, har i *New York Review of Books* anslutit sig till Kirschs synsätt (3).

Också i Skandinavien har misstron mot antidepressiva fått stort genomslag. T ex har Peter Götzsche, professor vid Rigshospitalet och chef för danska Cochrane-institutet, i tidningen *Politiken* konstaterat att "[v]i ville være langt bedre stillet, hvis alle psykofarmaka blev fjernet fra markedet" (4). Och i en krönika på Dagens Nyheters ledarsida beskrevs nyligen psykiatrin som "en skojares och svindlares bransch", med Kirschs avslöjande av SSRI-medlens bristande effekt som centralt argument (5).

## PROJEKTBESKRIVNING – ANSÖKAN

Max 5 A4-sidor, teckenstorlek 12

Även Socialstyrelsen har tagit intryck av ifrågasättandet av de antidepressiva medlen. I de senast utfärdade riktlinjerna hävdas visserligen att de fungerar, men man konstaterar samtidigt att de vid behandling av medelsvår depression inte är effektivare (och mindre kostnadseffektiva) än internet-baserad KBT, trots att detta ännu är en behandlingsmetod med mycket blygsamt stöd från kontrollerade studier (11). Och i linje med detta synsätt har företrädare för engelska *National Institute for Health and Care Excellence* anfört att SSRI vid medelsvår depression sannolikt inte gör någon alls nytta (2).

Förutom att SSRI-medlens effektivitet alltså har satts i fråga har det hävdats att de kan öka risken för suicid hos patienter som före behandling saknat suicidala tendenser (6). Denna hypotes har påverkat klinisk praxis såtillvida att myndigheterna i många länder (inklusive Sverige) utfärdat en särskilt varning för förskrivande av dessa medel till barn och unga (7), men många menar att detta utgör en påtaglig risk också när vuxna medicinerar med dessa preparat.

Nuvarande brist på samsyn inom detta område är djupt problematisk. Depression är inte bara en mycket vanlig sjukdom, som orsakar stort lidande, och som genom sjukskrivningar utgör en avsevärd börda på samhället, utan också – genom kopplingen till ökad självmordsrisk – ett potentiellt livshotande tillstånd. Är det sant att SSRI-medlen saknar specifika antidepressiva egenskaper bör det omfattande användandet av dem upphöra. Men om ifrågasättandet är ogrundat kan å andra sidan den vitt spridda uppfattningen att de är ineffektiva förleda läkare till att avstå från att förskriva dem och patienter till att avstå från att följa en potentiellt livräddande ordination.

Också om det skulle kunna fastslås att medlen faktiskt utövar antidepressiv effekt är det dessutom angeläget att klarlägga *hur* de bör användas. En viktig fråga är t ex om det finns undergrupper av deprimerade patienter, definierbara t ex av faktorer som ålder och kön, eller av tillståndets svårighetsgrad och symptomprofil, där chansen till behandlingsframgång är ringa, och om det å andra sidan finns grupper för vilka SSRI-behandling ter sig särskilt lämpad. Och det är också viktigt att klarlägga vilka doser av dessa preparat som är de optimala så att de inte regelmässigt under- eller överdoseras.

### *Meta-analyser*

Genomförandet av kliniska prövningar som skulle kunna kasta nytt ljus över de antidepressiva läkemedlens effektivitet, och som skulle kunna avgöra för vilka patientgrupper de eventuellt är mest respektive minst lämpade, skulle kosta många hundra miljoner kr att genomföra, och saknar härmed aktualitet för oberoende universitetsforskare. Och det kan också dessvärre uteslutas att läkemedelsindustrin kommer att utföra nya studier inom SSRI-området: för alla dessa medel gäller att patentskyddet har gått ut och medlens kommersiella värde härmed är obetydligt.

Det aktuella ifrågasättande av SSRI-medlens effekt baseras därför inte på nya studier med negativt utfall utan på att man analyserat de många placebokontrollerade studier som läkemedelsföretagen en gång genomförde för att få sina preparat godkända för marknadsföring. Och härvid har man konstaterat att det testade SSRI-preparatet i över 50% av fallen inte visat sig signifikant bättre än placebo (1). Dessutom har man med hänvisning till s k metaanalyser, där man lagt samman resultat från både positiva och negativa studier, argumenterat för att den lilla fördel som trots allt kan noteras för SSRI-medlen är alltför blygsam för att vara kliniskt relevant.

Mot detta kan å andra sidan anföras att det för alla SSRI-medel finns minst två studier i vilka de faktiskt visats mer effektiva än placebo, vilket är kravet för godkännande, och att den statistiska signifikansen i dessa studier oftast är alltför stark för att det skall vara sannolikt att utfallet skall ha uppkommit av en slump. Ett inte orimligt antagande är härmed att det för de genomförda studierna föreligger metodproblem som gör att man ibland detekterar en antidepressiv effekt och ibland inte.

# PROJEKTBESKRIVNING – ANSÖKAN

Max 5 A4-sidor, teckenstorlek 12

## *Det aktuella projektet (I): post-hoc analyser av kontrollerade studier*

Eftersom det alltså kan uteslutas att någon kommer att ha resurser att lösa den pågående kontroverser kring SSRI-medlens ändamålsenlighet genom nya kliniska prövningar är post hoc-analyser av redan genomförda studier sannolikt den enda framkomliga vägen för att klargöra om dessa preparat alls fungerar. Hittills utförda meta-analyser (1) kan dock ifrågasättas, bl a såtillvida att de utgår från medelvärdena från de i studierna ingående behandlingsgrupperna vilket omöjliggör en analys av individuella prediktorer för respons. Dessutom är dessa studier baserade på ett konventionellt men starkt ifrågasatt effektmått, dvs den sammanlagda poängen på en multifaktoriell skattningsskala från 50-talet, Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) (9).

För att kunna utföra en mer avancerad och rättvisande analys har vi begärt ut *individbaserade* data (inklusive information om enskilda symptom) från alla de studier som genomförts för SSRI-preparaten sertralin, paroxetin och citalopram vad avser behandling av depression hos vuxna. Traditionellt har företagen varit ovilliga att lämna ut denna typ av information till oberoende forskare, men efter tre år av argumenterande har vi nu tillgång till en heltäckande databas omfattande nästan 7000 individer. Vi kommer inom kort även att ha tillgång till motsvarande data för preparaten escitalopram och duloxetin, liksom till data från studier på barn och unga.

Vi har skäl att tro att denna unika databas kommer att möjliggöra besvarandet av en rad viktiga frågor som hittills varit dåligt utredda och/eller är föremål för kontrovers. Ett redan publicerat resultat är t ex att vi, om vi nyttjar den traditionella effektparametern, dvs summapoäng på HDRS-skalan, kan notera en signifikant skillnad mellan SSRI-medel och placebo i endast 44% av jämförelserna, men att vi däremot, om vi i stället använder symptomet *depressed mood* som utfallsmått, ser en signifikant fördel för SSRI-preparaten i 91% av studierna (10). Den ofta citerade uppgiften att man i många SSRI-studier inte kan detektera en antidepressiv visar sig alltså vara en följd av HDRS-skalans inbyggda problem; använder man ett mer känsligt effektmått framstår tvärtom den antidepressiva effekten som påtagligt konsistent mellan studier.

I pågående analyser har vi även adresserat frågan om relationen mellan dos och effekt, där den gängse uppfattningen till nu har varit att låga doser av SSRI är lika effektiva (eller ineffektiva) som högre doser, men där vi kan påvisa att detta inte stämmer, och att inkludandet av patienter som behandlats med en suboptimal dos i tidigare meta-analyser härmed lett till en underskattning av effekten.

I kommande analyser avser vi att analysera om benägenheten att svara eller inte svara på SSRI-behandling är associerad med t ex ålder, kön, symptomprofil eller sjukdomens svårighetsgrad. Vidare kommer vi att kunna belysa ovan nämnda hypotes att den gynnsamma effekten av SSRI-medlen är sekundär till att patienten erfar biverkningar och härmed bara utgör en förstärkt placeboeffekt; preliminära resultat talar mot denna hypotes. Vi kommer också att analysera den eventuella suicidprovocerande effekten av dessa läkemedel, liksom hur vanligt det är att de framkallar andra oönskade effekter.

## *Det aktuella projektet (II): SSRI-förskrivningen i Sverige*

Under de senaste decennierna har en rad faktorer medfört en drastisk ökning av användandet av antidepressiva farmaka i Sverige: 1) introduktionen av de ur biverkningssynpunkt relativt väl fördragbara SSRI-medlen, 2) beslutet att depression och ångest företrädesvis skall behandlas inom primärvården, 3) den intensiva marknadsföringen av nya antidepressiva farmaka, 4) upptäckten att dessa utövar gynnsam effekt också vid en rad tillstånd utöver depression, och 5) det tilltagande avstigmatiserandet av tillstånd som depression och utmattning. Men under senare år kan till dessa faktorer alltså adderas nya tendenser, som t ex den tilltagande skepsis mot dessa farmaka som

# PROJEKTBESKRIVNING – ANSÖKAN

Max 5 A4-sidor, teckenstorlek 12

diskuterats ovan, liksom en ökad entusiasm för alternativa behandlingsmetoder (som t ex KBT). Det finns indikationer på att den ökade förskrivningen haft gynnsamma konsekvenser, t ex har antalet självmord sjunkit. Men å andra sidan är sjukskrivningstalen för depression alltför höga.

Mot bakgrund av den omfattande förskrivningen av SSRI-medlen är det olyckligt att så lite är känt om *hur* dessa medel hanteras. Också sambandet mellan SSRI-förskrivning och sjukskrivning för depression och utmattning är otillräckligt studerat.

Medan tidigare diskuterade analyser alltså kommer att baseras på data från placebokontrollerade SSRI-studier kommer vi med hjälp av läkemedelsregistret att analysera det nuvarande användandet av dessa farmaka i Sverige. Hur många avbryter behandlingen kort efter insättandet, hur många medicinerar under den tid som traditionellt ansetts krävas för behandlingen av en episodisk depression, och hur många medicinerar kontinuerligt under årat? En fråga av särskilt intresse är också om förskrivna doser överensstämmer med vad som framkommer från våra egna (och andras) studier vad gäller optimal dosering, men också sådant som preparatval och kombinerande av olika preparat förtjänar att belysas på ett mer grundligt sätt än vad som hittills skett. Omfattningen av SSRI-medicinerande hos individer som är sjukskrivna för depression och liknande tillstånd bör gå att belysa genom samkörning av läkemedelsregistret och försäkringskassans register.

## Relevans

Vi är ensamma i världen om att ha tillgång till en databas med individbaserad information från samtliga studier avseende effekten av tre (och snart fyra) av de mest använda SSRI-medlen vid behandling av depression hos vuxna, och vi håller på att expandera denna till att omfatta också studier på barn och unga, studier vari olika typer av antidepressiva farmaka har jämförts, studier avseende andra indikationer än depression etc. Vi tror härmed att chanserna är goda att våra studier kommer att kunna påverka synen på antidepressiv behandling både i Sverige och internationellt. Till stöd för detta antagande kan nämnas att den första rapport som detta projekt har genererat har publicerats i den högst rankade av de psykiatriska tidskrifterna (*Molecular Psychiatry*; impact factor = 15) (10) och väckt betydande internationell uppmärksamhet både i fackpress (t ex *British Medical Journal*) och andra media (t ex *The Guardian*). I det nationella perspektivet kommer våra studier avseende SSRI-förskrivningen, baserade bl a på läkemedelsregistret, att ge ökad kunskap om det ändamålsenliga i det nuvarande hanterandet av dessa läkemedel. Genom att samköra läkemedelsregistret med Försäkringskassans register kommer vi att kunna belysa förekomsten av SSRI-behandling hos dem som är sjukskrivna för depression eller utmattning.

## Genomförande

Projektet har redan startats och kommer att genomföras under 2016-2018. Analyserna utförs vid sektionen för farmakologi vid Göteborgs universitet.

## Etiska överväganden

Vid all datahantering används avidentifierade data. Alla analyser är godkända av Regionala etikprövningsnämnden eller kommer att underställas dennas bedömning.

## Förväntat resultat

Projektet har redan genererat resultat som väckt betydande intresse i omvärlden, och som till del redan besvarat en av de centrala frågor vi ville adressera, nämligen om SSRI-medlen alls utövar någon antidepressiv effekt. Vår ovan nämnda observation att man, om man använder ett mer känsligt effektmått än det konventionella, kan detektera en antidepressiv signal i >90% av alla de jämförelser som gjorts, motsäger således att dessa medel skulle vara verkningslösa.

Ett stort antal frågor återstår dock att belysa, som t ex om det går att identifiera undergrupper av

# PROJEKTBESKRIVNING – ANSÖKAN

Max 5 A4-sidor, teckenstorlek 12

patienter där chansen att SSRI-medel utövar effekt är ovanligt liten och där andra behandlingsmetoder därför är att föredra. Vidare kommer vi att kunna öka kunskapen om t ex optimal dosering, den relativa effektiviteten hos olika typer av farmaka och risken för ökad suicidalitet under SSRI-behandling. Resultaten i dessa avseenden går inte att förutsäga men det framstår som sannolikt att vi, oavsett analysernas utfall, kommer att generera kunskap som kan komma att påverka framtida behandlingsrekommendationer.

Flera faktorer talar för att våra möjligheter härvidlag är goda, bl a att vi besitter en databas som torde vara unik i sin omfattning, liksom att vi genom att ha identifierat ett mer känsligt effektmått än det som tidigare använts har andra förutsättningar än man tidigare haft att analysera det faktiska värdet av olika medel och doser.

Ur ett nationellt perspektiv tror vi att vår kartläggning av det faktiska användandet av SSRI-medel i Sverige kommer att kunna påvisa att det föreligger betydande utrymme för förbättring. Som stöd för detta antagande kan t ex nämnas att de riktlinjer för depressionsbehandling som utgivits av de regionala läkemedelskommittéerna inte sällan rymmer dosrekommendationer som delvis strider mot de preliminära resultaten från vår post hoc-analys av kontrollerade studier.

## Samarbeten

Detta projekt utgår från en gruppering vid farmakologiska sektionen vid Göteborgs universitet med stor egen erfarenhet av läkemedelsstudier. Vi har således utfört ett 10-tal kontrollerade behandlingsstudier inom den psykiatriska sfären, och var t ex de första som påvisade att tillståndet premenstruell dysforisk störning svarar på behandling med SSRI, vilket har lett till att dessa medel idag ses som förstahandsbehandling av detta tillstånd i många länder (inklusive Sverige). För de analyser som kommer att baseras på läkemedelsregistret har vi etablerat samarbete med professor Susanna Wallerstedt som har stor läkemedelsepidemiologisk erfarenhet och som tidigare analyserat aspekter på SSRI-användandet i befolkningen. Alla analyser utförs i nära samarbete med statistisk expertis i form av universitetslektor Staffan Nilsson vid Chalmers.

## Nyttiggörande, spridning, kommunikationsplan

Som redan skett (se ovan) kommer resultaten att presenteras i ledande internationella tidskrifter. Som ytterligare indikation på att de kommer att få god internationell spridning kan nämnas att vi redan, trots att projektet befinner sig i ett inledningsskede, har inbjudits till en rad internationella kongresser där vi kunnat presentera våra resultat inom ramen för föredrag eller debatter. På det nationella planet avser vi, som komplement till publicerandet i internationella tidskrifter, att skriva en sammanfattande analys av våra resultat i Läkartidningen och sannolikt (givet det påtagliga mediala intresset för frågan) även i dagspress (t ex Dagens Nyheter). En doktorand, Fredrik Hieronymus, är dessutom knuten till det arbete som för närvarande pågår inom Socialstyrelsen med syfte att ta fram nya riktlinjer för behandling av depression.

## Litteraturreferenser

1. Kirsch I. *The emperor's new drugs : exploding the antidepressant myth*. Basic Books: New York, NY, 2010.
2. Healy D. Are selective serotonin reuptake inhibitors a risk factor for adolescent suicide? *Can J Psychiatry*. 2009 Feb;54(2):69-71.
3. Friedman RA. Antidepressants' black-box warning--10 years later. *N Engl J Med*. 2014 Oct 30;371(18):1666-8.
4. CBS 60 Minutes: Treating depression: is there a placebo effect?
5. Angell M. The epidemics of mental illness. *New York Review of Books*. June 23, 2011.
6. Götsche PC. Psykiatri på afveje. *Politiken*. Jan 6, 2014.
7. Shachar N. Skojares och svindlares branch. *Dagens Nyheter* Jan 2, 2014.
8. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för vård vid depression och ångestsyndrom. 2010.
9. Hieronymus F, Emilsson JF, Nilsson S, Eriksson E: Consistent superiority of selective serotonin reuptake inhibitors over placebo in reducing depressed mood in patients with major depressive disorder. *Mol Psych* Apr 28, 2015: epub ahead of print.
10. Bagby RM, Ryder AG, Schuller DR, Marshall MB. The Hamilton Depression Rating Scale: has the gold standard become a lead weight? *Am J Psychiatry* 2004; 161: 2163-2177.

# PROJEKTBEKRIVNING – ANSÖKAN

Max 5 A4-sidor, teckenstorlek 12

---