

ETT FÖRSÖK ATT LÖSA KONTROVERSEN KRING DE ANTIDEPRESSIVA LÄKEMEDLEN

Mål

Ca 7% av svenska folket medicinerar med ett antidepressivt läkemedel, oftast en selektiv serotoninåterupptagshämmare (SSRI), och långt fler har någon gång använt denna typ av substans. Vår forskargrupp har sedan länge intresserat sig för olika aspekter på dessa preparat, av vilka det första var svenskt; utvecklat under 1970-talet i Göteborg av Arvid Carlsson och medarbetare.

För det första har vi undersökt effekten av dessa medel vid andra indikationer än depression. Det var således tidiga studier från vår grupp som låg till grund för introduktionen av en stark serotoninåterupptagshämmare (klomipramin) för behandling av paniksyndrom (vilket var första gången ett antidepressivum godkändes för denna indikation) (*Modigh, Westberg och Eriksson, J Clin Psychopharm, 1992, 12: 251*). Och vi var vidare de första som påvisade att serotoninåterupptagshämning utövar god effekt (med snabbt tillslag) vid premenstruellt syndrom (PMS), en åkomma för vilken tidigare ingen effektiv behandling funnits tillgänglig (*se Yonkers, O'Brien och Eriksson, Lancet, 2008, 371: 1200*). För båda tillstånden gäller att SSRI-medlen idag utgör oomstridd förstahandsbehandling och att de gynnsamma effekterna är dramatiska med en svarsfrekvens på >80%.

För det andra har vi i kombinerade djurexperimentella och kliniska studier försökt öka kunskapen om *varför* dessa medel utövar gynnsam effekt vid olika tillstånd. Vi har härvid, ffa på basen av aktuella djurförsök, stipulerat att de SSRI-effekter som inträder snabbt efter insättandet av behandling (som effekten vid PMS, liksom medlens påverkan på sexuell funktion) är resultatet av en *förstärkt* serotonerg aktivitet, medan de som kräver veckor av behandling (som den antidepressiva och den ångstdämpande effekten) tvärtom beror på *en adaptiv nedreglering* av ett ångstgenererande inflytande av samma transmittor (*t ex Näslund et al, Int J Neuropsychopharm, 2015, in press*).

Det projekt denna ansökan avser gäller dock en långt mer fundamental fråga: dvs om SSRI-preparaten alls utövar någon antidepressiv effekt. Frågan huruvida en läkemedelsgrupp som använts sedan 80-talet, och nyttjats av över en miljard människor, eventuellt är verkningslös, kan kanske synas obefogad, men är tvärtom (som framgår av det följande) högaktuell. Att försöka skingra den oklarhet som råder på denna punkt tycks oss, av skäl som redovisas nedan, som det mest angelägna av våra nu pågående projekt, och det är därför för denna delstudie vi nu äskar stöd från Hjärnfonden.

Bakgrund (1): Ifrågasättandet av SSRI-medlen

Det har länge varit känt att ungefär hälften av de studier (avseende depression) som läkemedelsindustrin genomfört inför registreringen av respektive SSRI-medel varit

negativa, dvs misslyckats med att påvisa någon signifikant skillnad mellan aktiv substans och placebo. Eftersom det räcker att ett nytt medel visats mer effektivt än placebo i två studier har detta dock ej förhindrat godkännande. De negativa studierna har sällan publicerats.

För andra indikationer, t ex paniksyndrom och premenstruell irritabilitet, föreligger inte detta problem. Sedan vi först rapporterade en gynnsam effekt av klomipramin vid PMS har således utförts ett 30-tal studier av vilka ingen misslyckats med att identifiera skillnad mellan aktiv behandling och placebo. I vår senaste prövning inom detta område, som låg till grund för att substansen escitalopram godkändes för behandling av PMS i Sverige, var p-värdet för skillnaden mellan den högre dosen av SSRI-medlet och placebo <0.0000004 (Eriksson et al, *J Clin Psychopharmacology* 2008, 28: 195).

Ett avgörande skäl till att prövningarna vid depression däremot ofta misslyckats skulle kunna vara de påtagliga metodologiska brister som vidlåder företagens multi-centerstudier inom detta område, t ex vad avser hur man skattar symptomen (se nedan), vilka patienter som inkluderas, hur deltagarnas följsamhet till den ordinerade behandlingen kontrolleras etc. Att företagen, trots att dessa problem länge varit kända, likväl har fortsatt att designa sina studier enligt samma suboptimala format, får sannolikt förklaras av att studiernas syfte varit kommersiellt snarare än vetenskapligt. Det sammantagna utfallet har visserligen varit dåligt, men bra nog för att få medlen godkända, vilket varit deras syfte. Att många studier utfallit negativt har härvid setts som ett mindre problem.

Under senare tid har det skrala utfallet av de studier som genomfördes för att få SSRI-medlen godkända för behandling av depression dock väckt SSRI-kritiska forskares intresse. Den mest kände av dessa är Irving Kirsch, professor i psykologi vid Harvard, som i vetenskapliga artiklar och en uppmärksam bok fäst uppmärksamheten på det faktum att man i minst hälften av studierna misslyckats med att identifiera bättre antidepressiv effekt av SSRI-preparatet än av placebo. Han har också utfört metaanalyser i vilka han studerat vilket det sammanlagda utfallet blir om man lägger samman resultatet från alla de studier som utförts och härvid kunnat konstatera att skillnaden versus placebo inte är kliniskt meningsfull (Kirsch et al, *Plos Medicine* 2008: 5:e45).

Kirschs slutsats är att den antidepressiva effekt som tillskrivits SSRI-medlen, och andra antidepressiva farmaka, är en myt. Att dessa medel i vissa studier likväl ter sig mer effektiva än placebo beror, menar Kirsch, på att de framkallar biverkningar, och att dessa får patienten att inse att hon/han lottats till aktiv behandling, vilket kan förväntas förstärka den psykologiska placeboeffekten.

Kirschs ifrågasättande av SSRI-preparaten har fått stort medialt genomslag över hela världen. Hans teori har t ex ägnats betydande utrymme i TV-programmet *60 minutes* och varit föremål för ett 5-sidigt reportage i *Newsweek*. Och Marcia Angell, som tidigare var mångårig chefredaktör för det medicinska områdets högst rankade tidskrift, *New England Journal of Medicine*, och kan ses som en ledande opinionsbildare i

medicinska frågor, har i ett antal artiklar i *New York Review of Books* anslutit sig till Kirschs synsätt (14 juli 2011).

Också i Skandinavien har misstron mot antidepressiva medel fått stort medialt genomslag. Peter Gøtzsche, professor vid Rigshospitalet och föreståndare för danska Cochrane-institutet, har i *Politiken* konstaterat att "[v]i ville være langt bedre stillet, hvis alle psykofarmaka blev fjernet fra markedet" (6 januari 2014). Och på Dagens Nyheters ledarsida beskrevs nyligen psykiatrin av en tidningens fasta medarbetare som "en skojares och svindlares bransch" med Kirschs förmenta avslöjande av den bristande effekten av de antidepressiva medlen som det centrala argumentet (2 januari 2014).



Inlägg i *Politiken* av professor Peter Gøtzsche, ordförande för danska Cochrane-institutet

Även de organisationer som formulerar behandlingsrekommendationer har tagit intryck. I ovan nämnda *60 minutes*-program hävdade t ex en föreläsare för *National Institute of Clinical Excellence* att antidepressiva farmaka inte är "worth having" för behandling av lindrig och medelsvår depression. Och i Socialstyrelsens aktuella riktlinjer anförts att läkemedelsbehandling vid medelsvår depression varken är bättre eller sämre än internet-baserad kognitiv beteendeterapi (men mindre kostnadseffektiv än den senare behandlingen). Eftersom det saknas studier som ger robust stöd för att internet-baserad kognitiv beteendeterapi skulle vara en effektiv behandling av kliniskt validerad depressionssjukdom får bedömningen ses som ett allvarligt ifrågasättande av de antidepressiva medlens användbarhet.

Bakgrund (2): Varför frågan är viktig

Frågan huruvida SSRI-medlen (och andra antidepressiva farmaka) utövar någon specifik farmakologisk effekt, eller *de facto* är verkningslösa, är av uppenbar betydelse. Om kritikerna har rätt borde forskrivningen av SSRI ju upphöra, åtminstone för indikationen depression. Och eftersom hypotesen att signalämnet serotonin är involverat i depressionssjukdomens biologi i hög grad baseras på dessa medels förmodade antidepressiva verkan skulle det då också finnas starka skäl att ifrågasätta den omfattande forskning som världen över ägnas denna teori.

Om medlen faktiskt är antidepressiva effektiva, och om de senaste decenniernas påtagliga nedgång i suicidfrekvens, som föreslagits, faktiskt är en konsekvens av den ökade förskrivningen av dessa preparat (Isacsson et al, *Br J Psychiatry* 2010; 196: 429), kan å andra sidan ifrågasättandet av dem vålla stor skada såtillvida att patienter kan komma att berövas potentiellt livräddande läkemedel, dels för att läkare avstår från att förskriva dem, och dels för att patienterna kanske tvekar att ta dem.

Bakgrund (3): Hur problemet kan adresseras

Om läkemedelsföretagen stod i begrepp att introducera nya farmaka mot depression, som genom bättre egenskaper än nuvarande medel kunde förväntas komma att ersätta SSRI-medlen, skulle frågan om dessa preparats eventuella ineffektivitet snart vara av begränsad klinisk relevans. Men det finns inget som talar för annat än att SSRI-medlen under lång tid framåt kommer att utgöra den läkemedelsgrupp som i första hand rekommenderas.

Vidare gäller att patenten för SSRI-medlen har löpt ut, och att företagen därför tappat varje intresse att lägga resurser på att utreda om de faktiskt har antidepressiv effekt eller ej. Och eftersom genomförandet av nya placebo-kontrollerade studier av tillräcklig storlek för att slutligt avgöra denna fråga skulle kosta många hundra miljoner kronor att genomföra kan man utgå från att sådana studier aldrig kommer att genomföras. Dessutom har den goda tillgängligheten av antidepressiva medel lett till att det blir allt svårare att rekrytera typiska depressionspatienter till studier (där deltagaren ju tar den ur hans/hennes synvinkel onödiga risken att erhålla placebo under 6-8 veckor).

Vill man kasta ljus över SSRI-medlens effekt är man därför hänvisad till att mer ingående analysera de studier som redan genomförts, för att ur dessa försöka utläsa vilka av dem som är mest rättvisande: de som talar för att SSRI-medlen faktiskt är effektiva eller de i vilka man inte kunnat konstatera någon skillnad jämfört med placebo.

Den typ av metaanalys som utförts t ex av Kirsch och medarbetare, i vilken man utgår från de data på gruppnivå från olika studier som finns tillgängliga i företagens rapporter, och lägger samman dessa, ger dock sällan någon ökad insikt i varför utfallet i en studie blivit ett och i annan ett helt annat. När de studier som ingår i en metaanalys givit olika utfall kan man dessutom vara säker på att resultatet av metaanalysen måste vara till del missvisande; vissa av de studier denna baseras på – antingen de som talar för att medlen fungerar eller de som indikerar att de är verkningslösa – får ju antas att ha givit ett missvisande utfall (till följd av metodproblem). Vi tror härmed inte att denna typ av analys är rätt sätt att angripa detta problem.

Mest framkomlig väg för att lösa kontroversen kring de antidepressiva medlens eventuella ineffektivitet förefaller i stället vara att ägna de studier som genomförts, trots deras fel och brister, ett långt mer ingående studium än vad som hittills skett. För detta krävs dock tillgång till data från patientnivå, vilket är information som företagen traditionellt varit ovilliga att lämna ifrån sig.

Arbetsplan

Vi har av ovan nämnda skäl bedömt ifrågasättandet av de antidepressiva medlen, oavsett om detta är berättigat eller ej, som ett så betydande kliniskt problem att vi initierat ett projekt med syfte att slutligt lösa den aktuella kontroversen. Vi hoppas att vår betydande erfarenhet av kliniska prövningar inom det psykiatriska fältet – vi har totalt genomfört ca 10 prövarinitierade, placebokontrollerade studier – gör oss väl lämpade för uppdraget.

För genomförandet av detta projekt har vi tillskrivit de företag som introducerade de fyra mest förskrivna av första generationens SSRI-medel, dvs Lilly (fluoxetin), Pfizer (sertralin), GSK (paroxetin) och Lundbeck (citalopram), med en anhållan om att erhålla data på individnivå för alla de placebokontrollerade studier de genomfört på vuxna med diagnosen depression.

Som ovan nämnts har företagen traditionellt betraktat denna typ av information som konfidentiell, och därför ej lämnat ut den till oberoende forskare, och samtliga företag ställde sig i enlighet härmed initialt avvisande till vår begäran. Efter ca 2 års diskussioner har vi nu dock erhållit den äskade informationen för alla preparat utom fluoxetin, för vilket medel gäller att studierna genomfördes så tidigt att resultaten inte finns tillgängliga i elektronisk form. (Lilly läkemedel har å andra sidan tillställit oss motsvarande dokumentation för sin uppföljare, ett preparat av sk SNRI-karaktär.)

Detta innebär att vi nu är i besittning av en unik databas omfattande individdata från alla de studier läkemedelsföretagen utfört inom depressionsområdet för de aktuella SSRI-preparaten; totalt är ca 7000 patienter inkluderade. Vår ambition är att med hjälp av denna försöka besvara en rad frågor, av vilka de primära är de följande:

1. Kan man genom en mer ingående analys av tillgängliga data besvara den centrala frågan huruvida medlen alls utövar någon antidepressiv effekt?
2. Kan man från biverkningsdata utvinna stöd för Irving Kirschs hypotes att medlens antidepressiva effekt i hög grad förklaras av att de patienter som erfar biverkningar inser att de ej lottats till placebogruppen och härmed erfar en förstärkt psykologisk placeboeffekt?
3. Till stöd för tesen att medlen inte utövar någon specifik antidepressiv effekt brukar anföras att man aldrig lyckats påvisa något tydligt dos/respons-samband: stämmer det att det inte föreligger något tydligt dos/respons-samband för den antidepressiva effekten av SSRI?
4. SSRI-medlens kritiker hävdar ofta att dessa medel inte bara saknar gynnsam effekt, utan dessutom kan inducera självmordstankar hos patienter som tidigare ej hyst sådana, framför allt i behandlingens inledningsskede – finns det skäl för denna farhåga?

I ett senare skede kommer vi dessutom att belysa en rad andra frågeställningar, som t ex huruvida man genom analys av patientens symptomprofil vid inklusion kan prediktera vilka patienter som svarar på SSRI (men ej på placebo) liksom huruvida det föreligger några könsskillnader i behandlingssvar.

Vi kommer också att rekvirera data avseende studier i vilka SSRI-medel jämförts med andra antidepressiva farmaka för att klarlägga eventuella skillnader i effektivitet. Bl a kommer vi härvid att testa hypotesen att vissa av de äldre tricykliska medlen (t ex amitriptylin) utövar en mer kraftfull antidepressiv effekt än SSRI-preparaten.

En kontroversiell fråga av särskild betydelse, som vi också kommer att belysa i kommande studier, är den eventuella effekten av dessa medel på depression hos barn och unga.

Metod

Arbetet inkluderar olika typer av statistiska analyser, t ex sådana där vi med konventionell teknik (t ex ANCOVA) studerar utfallet av enskilda studier, och sådana där vi med mer sofistikerade metoder (inkluderande olika typer av modellering) undersöker effekter i en poolad population. En statistiker, Staffan Nilsson vid Chalmers tekniska högskola, spelar en central roll i projektet.

Preliminära resultat

En av många metodologiska invändningar som kan riktas mot de av läkemedelsindustrin genomförda placebokontrollerade studierna av SSRI-medel vid depression är användandet av summapoängen av den under 50-talet utvecklade Hamiltons depressionsskattningsskala (HDRS) som effektmått.

HDRS är en multidimensionell skala, som omfattar ett flertal symptom som många patienter inte erfar ens före behandling, och andra symptom som är vanliga också hos personer utan depression, eller som kan uppstå som biverkan vid SSRI-behandling, vilket bör göra instrumentet till en mycket okänslig mätare av effekten av behandling i en klinisk prövning.

Att företagen likväl hållit fast vid denna skattningsskala, trots att den ofta kritiserats, kan bara förklaras av att det var HDRS som hade använts när effekten av de första antidepressiva medlen godkändes för marknadsföring, och att företagen inte vågat ta risken att ett alternativt instrument inte skulle godkännas av FDA och motsvarande myndigheter. Mer egendomligt kan däremot synas att SSRI-medlens kritiker, liksom myndigheter som t ex NICE och Socialstyrelsen, fortfarande tycks utgå från att man på basen av detta mått kan bedöma medlens faktiska effekt.

Vår första ansats, när vi hade sammanställt ovan nämnda databas, var därför att undersöka hur utfallet i de olika studierna hade blivit om man i stället för summapoängen på HDRS hade mätt förbättring genom att analysera nedgången i ett enskilt symptom i denna skala, nämligen *depressed mood*. Vår utgångspunkt var att ett

medel som inte minskar *depressed mood* mer effektivt än placebo knappast kan gälla för ett antidepressivum, medan å andra sidan ingen bör kunna ifrågasätta att ett medel som har god effekt på detta symptom är ett verksamt antidepressivum.

Resultatet blev överraskande tydligt. Av de totalt 32 jämförelser mellan SSRI och placebo som ingår i vårt material utföll således 18 (56%) negativt när effekten mättes med det konventionella effektmåttet men endast 3 (9%) när vi i stället undersökte eventuell effekt på *depressed mood*. I 30 av 32 studier blev effektstorleken bättre om den baserades på det alternativa utfallsmåttet.

Detta utfall får anses utgöra ett mycket övertygande bevis för SSRI-medlens effektivitet; i synnerhet som dessa jämförelser också inkluderar behandlingsgrupper i vilka SSRI-medlet givits i låg dos, och som effekten utvärderats redan efter 6 veckor, dvs innan medlen haft tid att utöva full effekt. Observation indikerar således att det ifrågasättande av dessa medel som under senare tid vunnit stor uppmärksamhet, och kommit myndigheter i Sverige och andra länder att visa en tilltagande återhållsamhet i att rekommendera dem, är en på användandet av ett missvisande effektmått baserad artefakt.

Ehuru helt aktuella har resultaten redan vunnit betydande intresse, som bl a tagit sig uttryck i att denna ansökans huvudman inbjudits att debattera de antidepressiva medlens verkan (bl a med ovan nämnde Kirsch) vid flera internationella kongresser. En artikel baserad på dessa data är för närvarande (26/2 2015) preliminärt accepterad av *Molecular Psychiatry* (som är den högst rankade av de psykiatriska tidskrifterna; IF=15).

För de flesta av våra pågående och framtida analyser är observationen att *depressed mood* är ett långt mer känsligt effektmått än summapoängen på HDRS av avgörande betydelse eftersom detta ger påtagligt förbättrade möjligheter att studera det eventuella inflytandet av olika faktorer på behandlingssvaret.

För de planerade analyserna gäller att några av dem är pågående och andra ännu ej startade. Vårt att nämna är att preliminära resultat indikerar att det, i strid med vad som ofta hävdas, föreligger ett tydligt dos/respons-samband för SSRI-medlen, och att vi, för vart och ett av dessa, kommer att kunna ge mer reliabla anvisningar för vilka doser som bör användas än vad som hittills varit möjligt. Vi har dessutom preliminära resultat som indikerar att den gynnsamma effekten av dessa medel inte kan förklaras av att de ger upphov till biverkningar som bryter blindningen; vi ser således inget samband mellan biverkningar och effekt, och en tydlig skillnad mellan placebo och aktiv substans också inom den subgrupp som ej rapporterar några bieffekter.

Betydelse

Vi tror att detta projekt har goda förutsättningar att öka chansen till att patienter med depression framgent erbjuds en optimal behandling.