

Svakt om antidepressiver fra Kunnskapssenteret

En fersk rapport fra Kunnskapssenteret om antidepressiv behandling bærer preg av manglende kompetanse i psykiatri og klinisk forskning. Flere av konklusjonene mangler tilstrekkelig dokumentasjon.

Oppgitte interessekonflikter: Se til slutt i artikkelen

Nasjonalt kunnskapssenter for helse-tjenesten ble opprettet 1. 1. 2004 som et faglig uavhengig miljø for hovedsakelig å utføre kunnskapssammenstillinger om effekt av tiltak i helsetjenesten, herunder legemidlers effekt (1, 2). I 2006 fikk senteret i oppdrag av Statens legemiddelverk å vurdere om det var forskjell i effekt og sikkerhet mellom ulike nyere antidepressiver. Rapporten, som bl.a. skulle danne grunnlag for å vurdere om ordningen med foretrukket legemiddel kunne innføres for selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) og andre nyere antidepressive legemidler, ble publisert i juni 2007 (3).

Undertegnede var eksterne medarbeidere i prosjektgruppen og skulle bidra med klinisk og forskningsmessig kompetanse innen psykiatri og farmakologi. Underveis valgte Kunnskapssenteret å endre prosjektet. Da det ble klart at vi ikke ville få lese eller påvirke

I diskusjonskapitlet heter det: «I vår rapport har vi bare vurdert statistisk signifikante forskjeller mellom de enkelte legemidlene. Det er viktig å være oppmerksom på at små forskjeller mellom legemidlene, selv om de er statistisk signifikante, ikke nødvendigvis er klinisk relevante.» Dessuten kan man lese: «Små forskjeller kan imidlertid være klinisk relevante for enkeltpasienter der en mer individuell behandling skal tilpasses eller for å ha et bredere tilgjengelig tilbud.» Påstanden om at små statistiske forskjeller kan være klinisk relevante for enkeltpasienter i noen situasjoner, underbygges ikke. Kunnskapssenteret skaper dermed et inntrykk av at de påviste forskjellene er klinisk betydningsfulle, noe som neppe er riktig.

I diskusjonen av rapporten heter det: «Kliniske studier vil alltid foregå i et selektert pasientmateriale og vil derfor ofte ha begrenset overførbarhet til den kliniske

sammen, blir antallet pasienter stort, og selv små forskjeller vil da kunne fremstå som statistisk signifikante. Det er påfallende at et slikt tolkingsproblem for kliniske beslutninger ikke problematiseres i rapporten.

Legemiddelfirmaet Lundbäck, som produserer både citalopram og escitalopram, har finansiert tre av de sammenliknende studiene. Escitalopram er fortsatt patentbelagt, og firmaet har økonomiske interesser av at midlet kommer best ut. Slike forhold påvirker resultatene av legemiddelstudier (4). Dette, og andre faktorer som kan ha påvirket resultatet, burde ha vært drøftet. En slik faktor er doseringen av escitalopram og citalopram, som i studiene stort sett er dosert i forholdet 1:2. Ulik kinetikk (5) og ulik binding til serotonintransportøren (6) kan medføre at slik dosering slår gunstiger ut for escitalopram (7).

Mangelfull diskusjon

Et velkjent problem med metaanalyser er spørsmålet om studiene er direkte sammenliknbare. Dette drøftes ikke i redegjørelsen for resultatene, selv om Kunnskapssenteret i diskusjonskapitlet skriver at «selv om deltakerne i de to studiearmene var sammenliknbare innen hver studie var det likevel store forskjeller i depresjonsgrad (ofte variasjon i HAMD- og MADRS-skår på ± 5) og varigheten av sykdommen (fra fire uker til flere år) i hver studiearm». Dette burde det vært gjort bedre rede for i en kunnskapssammenstilling på dette nivået.

Rapporten mangler også en vurdering av hva de statistiske forskjellene for respons og remisjon innebærer. Det angis at man i den amerikanske RTI-UNC/Oregon-rapporten (8) fant de samme statistiske forskjellene mellom escitalopram og citalopram. Denne rapporten inneholder imidlertid en grundig diskusjon av den kliniske betydningen av forskjellene, der man konkluderer med at den påviste gjennomsnittlige forskjellen i effektstørrelse på 1,3 poeng i MADRS-skår mellom escitalopram og citalopram representerer mindre enn et firedels standardavvik. Dette ligger langt under det som antas å være en klinisk betydningsfull forskjell. De angir videre at forskjellen mellom de to medikamentene når det gjelder andelen pasienter med respons, tilsvarer et NNT-tall (number needed to treat) på 10. Dette vil si at man må behandle ti pasienter med escitalopram for å få en ekstra responder i forhold til behandling med citalopram.

«Denne rapporten har bidratt til å gi deler av legemiddelindustrien gratis reklame»

sluttrapporten før publisering, fant vi det nødvendig å trekke oss fra oppgaven. Vi mener at den publiserte rapporten har en rekke svakheter og at konklusjonene ikke er holdbare.

Statistisk eller klinisk signifikans?

Det samlede dokumentasjonsgrunnlaget for rapporten besto av 23 studier, som for det meste ble vurdert til å være av middels eller lav kvalitet. Ni forskjellige legemidler ble sammenliknet – uten at det ble funnet forskjeller i effekt og sikkerhet mellom dem, med disse unntakene:

- escitalopram har signifikant bedre respons- og remisjonsrate enn citalopram
- escitalopram har signifikant lavere totalt pasientfravall enn citalopram
- citalopram har signifikant lavere bivirkningsrate enn venlafaxin
- mirtazapin har signifikant bedre effekt (remisjonsrate) enn paroxetin
- fluoksetin har signifikant lavere pasientfravall på grunn av bivirkninger enn venlafaxin

hverdagen. Siden variasjonene i pasientmaterialet er store i de inkluderte studiene vil de antakelig være representative for den kliniske hverdag.»

Dette er en urimelig påstand. Det finnes ingen forhold ved de inkluderte studiene som tilsier at disse skulle være mer representative for den kliniske hverdag enn andre legemiddelstudier. Også innlagte pasienter er ekskludert fra kunnskapsoversikten. Det gjøres ingen forsøk på å analysere forskjell i respons relatert til ulike alvorlighetsgrader av depresjon.

Legemiddelfirmainteresser

Når det gjelder escitalopram og citalopram, ble tre studier med til sammen 966 pasienter slått sammen i en metaanalyse av forskjellen i remisjonsrate og totalt frafall, mens fire studier med til sammen 1 332 pasienter ble slått sammen i en metaanalyse av forskjell i responsrate og bivirkningsrate. Av vedlegg til rapporten fremgår det at forskjellene i enkeltstudiene er små. Når studiene slås

At mirtazapin ga signifikant bedre remisjon enn paroxetin, bygger på én enkelt studie, og rapporten angir at det er lav kvalitet på dokumentasjonen. Studien var av kort varighet (seks uker), og måleinstrumentet var Hamiltons depresjonsskala. Sederende egenskaper kan gi betydelige utslag på denne skalaen, noe som kan favorisere medikamenter med slike egenskaper de første ukene av behandlingen. Det gjør funnet usikkert, uten at dette er drøftet som en mulig feilkilde.

Citalopram hadde signifikant lavere bivirkningsrate enn venlafaxin. Dette er basert på én studie, der dokumentasjonsgrunnlaget oppgis til å være av lav kvalitet. Svakheter er at det mangler en drøfting av faktorer som kan påvirke resultatet, for eksempel dosering. Det er heller ingen drøfting av hvordan det har vært undersøkt på bivirkninger.

Når det gjelder sammenlikningen av fluoksetin og venlafaxin, er fem studier med til sammen 1 219 pasienter slått sammen i én metaanalyse. Det ble funnet frafall pga. bivirkninger hos 8 % i fluoksetingruppen og 12 % i venlafaxingruppen. Det var ingen forskjell mellom gruppene i totalt frafall. Det er ikke gjort noen drøfting av mulige feilkilder av å slå studiene sammen og av hvordan årsaker til frafall har vært undersøkt. Metaanalysen er satt inn som vedlegg til rapporten. Det er brede konfidensintervaller og neppe betydningsfulle forskjeller i enkeltstudiene. Generelt har samtlige signifikante funn som Kunnskapssenteret har rapportert, vesentlige svakheter, og de kan ikke tas som belegg for at det er forskjell mellom medikamentene.

Andre rapporter

At det ikke er vesentlige forskjeller mellom noen nyere antidepressiver når det gjelder effektstørrelser, er også hovedkonklusjonen i RTI-UNC/Oregon-rapporten (8). RELIS Midt-Norge gikk i en utredning i 2006 (9) gjennom all tilgjengelig litteratur omkring sammenlikninger mellom escitalopram og citalopram, inkludert alle studiene som Kunnskapssenteret bygger på. RELIS konkluderte med at ingen av studiene viste at escitalopram hadde signifikant bedre effekt enn citalopram. Tilsvarende har Statens Beredning för Medicinsk Utvärdering i Sverige i 2004 utgitt en omfattende rapport der ulike typer behandling av depresjonssykdommer ble gjennomgått (10). Det ble ikke funnet noen forskjell i effektstørrelse mellom ulike antidepressiver. I en fersk industrifinansiert oversiktsartikkel (11) der det er brukt en enklere metode for sammenstilling av resultatene enn i de fire refererte kunnskapsoversiktene, er konklusjonen at både klomipramin, venlafaxin og escitalopram har større effekt enn andre antidepressiver. Heller ikke her drøftes den kliniske relevansen av funnene. Litteraturoversikten tydeliggjør at valg av metode for

kunnskapsoppsummering kan ha avgjørende betydning for resultatet og at dette må drøftes.

Vurdering av forskningen på antidepressiv behandling er komplisert og ressurskrevende. Kunnskapssenterets rapport bærer preg av at forfatterne mangler kompetanse innenfor psykiatri og klinisk forskning. Vi ble ikke gitt nødvendig tid til å kvalitetssikre rapporten. Den inneholder konklusjoner som det etter vår mening ikke finnes tilstrekkelig forskningsmessig belegg for, uten at dette er tilstrekkelig drøftet. Dette er alvorlig for en institusjon som har som målsetting å bidra til forskningsmessig kunnskap for gode beslutninger i helsevesenet. Denne rapporten har bidratt til å gi deler av legemiddelindustrien gratis reklame. Det er synd, også fordi forskningen antakelig fremdeles gir grunnlag for å støtte konklusjonen i en lederartikkel i *JAMA* i 2001 (12): «Den tilgjengelige evidens gjør det vanskelig å kritisere legemiddelmyndigheter for å anbefale ett SSRI-preparat fremfor et annet som førstevalg. Klinikere kan ikke forutsi at et SSRI-preparat vil ha større effekt, færre bivirkninger eller færre risikoer hos en pasient uten tidligere bruk av disse medikamentene.»

Jørgen G. Bramness

jorgen.bramness@fhi.no
Nasjonalt folkehelseinstitutt
Postboks 4404 Nydalen
0403 Oslo

Pål Sandvik

St. Olavs Hospital

Helle Schøyen

Stavanger universitetssjulehus

Fredrik A. Walby

Universitetet i Oslo

Oppgitte interessekonflikter: Pål Sandvik har mottatt kongress- og kursstøtte fra AstraZeneca, Glaxo, Lilly, Lundbeck, Organon, Pfizer og Wyeth og foredragshonorar fra AstraZeneca, Lilly og Wyeth. Helle Schøyen har mottatt kongress- og kursstøtte fra Glaxo, Lilly og Lundbeck og foredragshonorar fra Lilly og Pfizer og er medlem av en gruppe som gir innspill til kveldsmøter i regi av Lundbeck. Fredrik A Walby har mottatt honorar for foredrag fra Pfizer og Lundbeck. Jørgen G. Bramness har ingen oppgitte interessekonflikter.

Litteratur

- Haug C. Fare for feilmedisinering. Tidsskr Nor Lægeforening 2005; 125: 1307.
- Røttingen J-A. Kunnskapssenterets uavhengighet på legemiddelområdet. Tidsskr Nor Lægeforening. 2005; 125: 2055-6.
- Sæterdal I, Pike E, Ringerike T et al. Effekt og sikkerhet for SSRI og andre nyere antidepressive legemidler hos voksne. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2007. www.kunnskapssenteret.no/index.php?back=2&artikkelid=878 (10.10.2007).
- Melander H, Ahlqvist-Rastad J, Meijer G et al. Evidence biased medicine – selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: review of studies in new drug applications. BMJ 2003; 326: 1171-3.

- Herrlin K, Yasui-Furukori N, Tybring G et al. Metabolism of citalopram enantiomers in CYP2C19/CYP2D6 phenotyped panels of healthy Swedes. Br J Clin Pharmacol 2003; 56: 415-21.
- Sanchez C, Bogeso KP, Ebert B et al. Escitalopram versus citalopram: the surprising role of the R-enantiomer. Psychopharmacology (Berl) 2004; 174: 163-76.
- Burke WJ, Gergel I, Bose A. Fixed-dose trial of the single isomer SSRI escitalopram in depressed outpatients. J Clin Psychiatry 2002; 63: 331-6.
- Gartlehner G HR, Kahwati L. Drug class review on second generation antidepressants. 2006. www.ohsu.edu/drugeffectiveness/reports/documents/SG%20Antidepressants%20Final%20Report%20u3.pdf (10.10.2007).
- RELIS. Escitalopram vs citalopram. 2005. www.relis.no/default.aspx/tabid/102/newsType/ArticleView/articled/337 (10.10.2007).
- Bengtson FH, Henriksson F, Håkanson I et al. Behandling av depresjonssjukdomer. Stockholm: SBU, 2004.
- Montgomery SA, Baldwin DS, Blier P et al. Which antidepressants have demonstrated superior efficacy? A review of the evidence. Int Clin Psychopharmacol 2007; 22: 323-9.
- Simon G. Choosing a first-line antidepressant: equal on average does not mean equal for everyone. JAMA 2001; 286: 3003-4.

Manuskriptet ble mottatt 12.10. 2007 og godkjent 6.11. 2007. Medisinsk redaktør Petter Gjersvik.