

Antidepressive legemidler – klinisk praksis må endres

Antidepressive legemidler er mindre effektive enn det det omfattende forbruket skulle tilsa. Preparatene er beheftet med bivirkninger som tilsier større forsiktighet i forskrivningen.

Arne E. Vaaler
arne.e.vaaler@ntnu.no
Ole Bernt Fasmer

Antidepressive legemidler kan redusere symptomer ved depresjon, men de kan også ha en utilfredsstillende effekt eller medføre alvorlig forverring (1). Kunnskap om effekter og alvorlige bivirkninger av preparatene bør ha konsekvenser for forskrivningspraksis.

Antidepressiver er blant de mest forskrevne medikamenter på verdensbasis. Den omfattende bruken kan til dels ses på som et uttrykk for den økende medikaliseringen av det moderne samfunnet (2). Også i Norge er forbruket høyt og stigende (3).

Antidepressiver finnes i en rekke hovedtyper. Vår fremstilling i denne kronikken er i prinsippet dekkende for alle hovedtyper, men de fleste referanser henviser til såkalte selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) og serotonin-noradrenalinreopptakshemmere (SNRI). Disse er i store trekk likeverdige når det gjelder grad og type av bivirkninger (4–6).

Effekter

Det er publisert hundrevis av klinisk randomiserte studier som gir statistisk signifikante resultater til fordel for antidepressive legemidler (7). Studiene har i varierende grad svakheter i bl.a. design, inklusjonskriterier, effektmål, studiepopulasjoner, oppfølgingstid, dataregistrering og statistikkbruk (7, 8).

Nye metaanalyser tilsier at antidepressive legemidler er mindre effektive enn tidligere antatt og det omfattende forbruket skulle tilsa (7, 9–11). Turner og medarbeidere har påvist en betydelig seleksjonsskjevhet til fordel for studier hvor antidepressiver har kommet positivt ut sammenliknet med placebo. Studier med ufordelaktige resultater for preparatene har tendens til å forbli upublisert (9).

Sammenliknet med placebo fant Kirsch og medarbeidere en effekt til fordel for antidepressiver bare for de mest syke pasientene. I denne populasjonen var hovedforskjellen mindre effekt av placebo (10). Fournier og medarbeidere fant at antidepressiver sammenliknet med placebo hadde liten

effekt for pasienter med lette eller moderate depresjoner, men for pasienter med meget alvorlige depresjoner var effekten betydelig (11). De ulike publiserte sammenlikningene mellom antidepressiver og placebo viser en klar tendens, nemlig at de positive effektene av preparatene i forhold til placebo var større i eldre studier enn i nyere arbeider (12). Årsaken til dette er uklar, men lavere utgangsverdi i depresjonsmål i nye studier kan forklare noe (12).

Bivirkninger

Randomiserte, kliniske studier av antidepressive legemidler har vært styrt av legemiddelfirmaer og designet for å vise korttidseffekt og ikke sikkerhet ved bruk over lang tid (13). Det har ikke vært mye oppmerksomhet rundt det å avdekke bivirkninger og skader av preparatene (7). Det er

«Det er viktig at både forskning og praksis foregår uten binding til legemiddelindustrien»

en ubalanse mellom vektlegging av positive og negative effekter (14). En rekke alvorlige bivirkninger i kliniske studier er enten ikke rapportert eller feilaktig rapportert (15). Vi har likevel nå data som tilsier økt grad av forsiktighet i forskrivningspraksis.

Fra 2004 har de amerikanske legemiddelmyndighetene (FDA) publisert flere sikkerhetsadvarsler om mulig økt suicidal intensjon ved bruk av antidepressive legemidler hos barn, ungdom og unge voksne (13). Alle slike preparater skal siden 2007 ha en såkalt svart boks-advarsel (black box warning) som informerer om økt fare for suicidal symptomer. Denne problemstillingen ble reist allerede i 1958 (15). SSRI-indusert suicidal intensjon som klasseeffekt av antidepressive legemidler har vært kjent fra tidlig i 1990-årene (16). En nylig publisert norsk studie blant pasienter med bipolar

lidelse viste at suicidforsøk i sykehistorien er assosiert med tidligere bruk av antidepressive legemidler (17).

Hvorvidt slike preparater totalt sett øker antall selvmord hos unge og voksne må fortsatt sies å være uavklart (18). Healy & Aldred fant i sin oversiktsartikkel at risiko for suicid ved behandling med antidepressive legemidler er 2–3 ganger så høy sammenliknet med placebo (15). Årsaken til øket suicidal intensjon ved bruk av antidepressiver er ikke sikkert påvist, men en rekke forfattere antyder en relasjon til spesifikke undergrupper og en assosiasjon mellom medikament indusert psykomotorisk agitasjon, «tankekjør» og suicidal atferd (1, 19).

I likhet med antipsykotika kan antidepressive legemidler gi akatisi, dvs. manglende evne til å sitte stille, sterk rastløshet og trang til å vandre rundt (16, 20). Flere studier viser at intense, gjerne kortvarige affektive tilstander preget av desperasjon, angst, agitasjon og sinne gir kriser med høy risiko for suicidal atferd (21). En rekke svært suicidal pasienter tenderer til å benekte suicidal intensjon i samtale med behandler. Tilstedeværelse av alvorlig angst og agitasjon er nå den eneste sikre prediktor for suicid under innleggelse i sykehus og like etter utskrivning (22).

Antidepressiver har en rekke psykoaktive effekter og bivirkninger spesielt de første dager etter behandlingsstart eller doseendring (6). Noen pasienter får paradoksale effekter, inkludert forsterkning av depressive symptomer (23). En studie fra USA viste at rundt 8 % av innleggelser i et psykiatrisk sykehus hadde sin årsak i mani eller psykose indusert av antidepressive legemidler (24).

Legemiddelinformasjon om ulike medikamenter gir relativt hyppig advarsler om atferdsendring med mulighet for vold mot andre. De fleste antidepressiver har hatt en slik informasjon. I en ny studie har Moore og medarbeidere analysert data fra meldesystemet for legemiddelbivirkninger i USA (25). De fant at vold mot andre totalt sett er assosiert med få legemidler. Antidepressive legemidler med serotonerge effekter hadde den sterkeste assosiasjon til slike voldelige hendelser.



Illustrasjon Stein Løken

Toleranseutvikling

Antidepressive legemidler kan gi toleranseutvikling. Dette viser seg først og fremst ved seponering (26). De fleste symptomer er relativt kortvarige. Det er også beskrevet kronisk, tardiv dysfori etter langtidsbruk av antidepressive legemidler på samme måte som tardiv dyskinesi etter dopaminblokkade (27). Pasientene har gjerne innledningsvis en positiv effekt av medikamentet. Etter hvert tapes denne effekten og kroniske, terapieresistente tilstander kan utvikles (28).

Klinisk er det viktig å ta hensyn til toleranseutvikling når antidepressiver seponeres. En rekke pasienter får da økt symptomtrykk. Dette kan lett feiltolkes som residiv.

Diskusjon

Det er mange holdepunkter for å anta at det er et overforbruk av antidepressive lege-

midler i norsk praksis. En viktig grunn til dette kan være en til dels ukritisk markedsføring fra legemiddelindustrien. De fleste studier er designet for å finne effekter til fordel for preparatene, små og klinisk tvilsomt signifikante effekter blir ofte blåst opp, mens bivirkninger bagatelliseres og det er vanskelig å nå frem med kritiske argumenter. Dette har mye til felles med Chomskys beskrivelser av propaganda og dens virkemidler (18, 29).

Vi har behov for uavhengig, klinisk forskning. Det er viktig at både forskning og praksis foregår uten binding til legemiddelindustrien. Mest av alt trenger vi legemiddelinformasjon fra uavhengige kilder. Tilgang på slik informasjon vil kunne endre forskrivningspraksis.

Antidepressive legemidler er til god hjelp ved noen depressive tilstander. Spørsmålet er hvilke. Vi mangler sikre data. Det er lettere

å ha en mening om hvem som ikke skal ha slike preparater. Pasienter med bipolar depresjon bør ikke ha antidepressiver, i alle fall ikke uten samtidig bruk av stemningsstabiliserende medikasjon. Hos pasienter med depresjoner ledsaget av agitasjon, betydelig angst eller desperasjon bør behandling med antidepressive legemidler gjennomføres med stor forsiktighet (22), særlig som monoterapi. Hvis slike symptomer dukker opp under behandling med antidepressiver, må behandlingen straks revurderes.

Dosering og serumkonsentrasjoner av antidepressiver er påfallende lite påaktet. Høye doseringer er hyppig (30). Det er indikasjoner på at noen preparater har antikonvulsive effekter i lav dosering og prokonvulsive effekter i høyere dosering (31). Det er også data som tyder på at noen antidepressive legemidler har et terapeutisk vindu som tilsier at preparatene ikke har noen effekt

eller bare har uønskede effekter under og over et visst doseringsintervall (32).

Antidepressive legemidler bør vurderes seponert hos pasienter som har brukt slike preparater lenge. Pasientene må informeres nøye om toleranseutvikling og seponeringsreaksjoner. Symptomer etter seponering er sjelden uttrykk for tilbakefall. Effekten av slike preparater etter mer enn seks måneders behandling er ikke vitenskapelig dokumentert (27). Dosen bør trappes gradvis ned hos pasienter som har brukt preparatene lenge. Det finnes noe dokumentasjon for at stemningsstabiliserende antiepileptika kan ha effekt som behandling mot seponeringsreaksjoner, både som monoterapi og i kombinasjon med antidepressiver ved nedtrapping (26).

Pasientene som behandles med anti-depressive legemidler må følges nøye opp etter behandlingsstart, ettersom de fleste alvorlige hendelser kommer de første 12 uker av behandlingen (33). Fast, individuell og hyppig oppfølging og kontroll er helt nødvendig.

Arne E. Vaaler (f. 1954)

er førsteamanuensis ved Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet og overlege ved Seksjon for akuttpsykiatri, St. Olavs hospital. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Ole Bernt Fasmer (f. 1952)

er professor dr.med. og leder ved Seksjon for psykiatri, Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Bergen og undervisningsansvarlig i Psykiatrisk divisjon, Helse Bergen. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Litteratur

- Fava GA. The intellectual crisis of psychiatric research. *Psychother Psychosom* 2006; 75: 202–8.
- Lacasse JR, Leo J. Serotonin and depression: a disconnect between the advertisements and the scientific literature. *PLoS Med* 2005; 2: e392.
- Reseptregisteret. Oslo: Nasjonalt folkehelseinstitutt, 2012. www.reseptregisteret.no/ (10.1.2013).
- Schneeweiss S, Patrick AR, Solomon DH et al. Variation in the risk of suicide attempts and completed suicides by antidepressant agent in adults: a propensity score-adjusted analysis of 9 years' data. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67: 497–506.
- Schatzberg AF. Safety and tolerability of antidepressants: weighing the impact on treatment decisions. *J Clin Psychiatry* 2007; 68 [suppl 8]: 26–34.
- Goldsmith L, Moncrieff J. The psychoactive effects of antidepressants and their association with suicidality. *Curr Drug Saf* 2011; 6: 115–21.
- Ioannidis JP. Effectiveness of antidepressants: an evidence myth constructed from a thousand randomized trials? *Philos Ethics Humanit Med* 2008; 3: 14.
- Ghaemi SN. Statistics and epidemiology in mental health. Measuring truth and uncertainty. New York: Cambridge University Press, 2009.
- Turner EH, Matthews AM, Linardatos E et al. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med* 2008; 358: 252–60.
- Kirsch I, Deacon BJ, Hueto-Medina TB et al. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med* 2008; 5: e45.
- Fournier JC, DeRubeis RJ, Hollon SD et al. Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis. *JAMA* 2010; 303: 47–53.
- Khin NA, Chen Y-F, Yang Y et al. Exploratory analyses of efficacy data from major depressive disorder trials submitted to the US Food and Drug Administration in support of new drug applications. *J Clin Psychiatry* 2011; 72: 464–72.
- Friedman RA, Leon AC. Expanding the black box – depression, antidepressants, and the risk of suicide. *N Engl J Med* 2007; 356: 2343–6.
- Papanikolaou PN, Churchill R, Wahlbeck K et al. Safety reporting in randomized trials of mental health interventions. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1692–7.
- Healy D, Aldred G. Antidepressant drug use & the risk of suicide. *Int Rev Psychiatry* 2005; 17: 163–72.
- Lane RM. SSRI-induced extrapyramidal side-effects and akathisia: implications for treatment. *J Psychopharmacol* 1998; 12: 192–214.
- Finseth PI, Morken G, Andreassen OA et al. Risk factors related to lifetime suicide attempts in acutely admitted bipolar disorder inpatients. *Bipolar Disord* 2012; 14: 727–34.
- Balon R. Selective serotonin reuptake inhibitors and suicide: is the evidence, as with beauty, in the eye of the beholder? *Psychother Psychosom* 2003; 72: 293–9.
- Benazzi F. Suicidal ideation and depressive mixed states. *Psychother Psychosom* 2005; 74: 61–2.
- Hansen L. A critical review of akathisia, and its possible association with suicidal behaviour. *Hum Psychopharmacol* 2001; 16: 495–505.
- Hendin H, Maltzberger JT, Szanto K. The role of intense affective states in signaling a suicide crisis. *J Nerv Ment Dis* 2007; 195: 363–8.
- Busch KA, Fawcett J, Jacobs DG. Clinical correlates of inpatient suicide. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 14–9.
- Reeves RR, Ladner ME. Antidepressant-induced suicidality: implications for clinical practice. *South Med J* 2009; 102: 713–8.
- Preda A, MacLean RW, Mazure CM et al. Antidepressant-associated mania and psychosis resulting in psychiatric admissions. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 30–3.
- Moore TJ, Glenmullen J, Furberg CD. Prescription drugs associated with reports of violence towards others. *PLoS ONE* 2010; 5: e15337.
- Chouinard G, Chouinard VA. Atypical antipsychotics: CATIE study, drug-induced movement disorder and resulting iatrogenic psychiatric-like symptoms, supersensitivity rebound psychosis and withdrawal discontinuation syndromes. *Psychother Psychosom* 2008; 77: 69–77.
- El-Mallakh RS, Briscoe B. Studies of long-term use of antidepressants: how should the data from them be interpreted? *CNS Drugs* 2012; 26: 97–109.
- El-Mallakh RS, Gao Y, Jeannie Roberts R. Tardive dyskinesia: the role of long term antidepressant use in inducing chronic depression. *Med Hypotheses* 2011; 76: 769–73.
- Chomsky N. Media control: the spectacular achievements of propaganda. New York: Seven Stories Press, 1997.
- Medawar C, Herxheimer A. A comparison of adverse drug reaction reports from professionals and users, relating to risk of dependence and suicidal behaviour with paroxetine. *Int J Risk Saf Med* 2003; 16: 15–9.
- Kondziella D, Alvestad S, Vaaler A et al. Which clinical and experimental data link temporal lobe epilepsy with depression? *J Neurochem* 2007; 103: 2136–52.
- Fava GA, Offidani E. The mechanisms of tolerance in antidepressant action. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011; 35: 1593–602.
- Valenstein M, Kim HM, Ganoczy D et al. Higher-risk periods for suicide among VA patients receiving depression treatment: prioritizing suicide prevention efforts. *J Affect Disord* 2009; 112: 50–8.

Mottatt 21.9. 2012, første revisjon innsendt 13.11. 2012, godkjent 7.1. 2013. Medisinsk redaktør Petter Gjersvik.

 Engelsk oversettelse på www.tidsskriftet.no