

Gi respons på artikler gjennom artiklenes kommentarfelt på *tidsskriftet.no*. Innleggene publiseres fortløpende på Tidsskriftets nettside og et utvalg av innleggene publiseres også i papirutgaven i spalten «Brev til redaktøren». Redaksjonen forbeholder seg retten til å foreta redaksjonelle endringer. Forfattere av vitenskapelige artikler har tilsvaretsrett, jf. Vancouver-gruppens regler.



I debattartikkelen Nye sepsiskriterier kan føre til forsinket behandling publisert 24. april 2017 reiste S. Konradsen og A. H. Lien spørsmål ved om de nye qSOFA-kriteriene til bruk ved sepsis, kan føre dårligere pasientbehandling.

qSOFA och tidig identifisering av sepsis

qSOFA är en algoritim som skall identifiera 80 % av patienter med sepsis och risk för «poor outcome», död under vårdtiden eller behov av intensivvård i > 3 dagar (1). Våra egna, ännu opublicerade, data av misstänkt samhällsförvärvad sepsis under 9 månader, visar att qSOFA identifierar 55 % av 273 patienter med «poor outcome». qSOFA rekommenderas att användas utanför intensivvårdsavdelningar för att identifiera patienter som behöver utvärderas ytterligare avseende organdysfunktion orsakad av sepsis. Är detta en bra rekommendation? I en svensk studie identifierar qSOFA endast 55 % av patienter med traditionell «svår sepsis» och endast 42 % av patienter med «sepsis» enligt de föreslagna nya kriterierna, +2 poäng i SOFA-score (2). I samma studie identifierar > 2 SIRS-kriterier 90 respektive 91 % av patienter med svår sepsis eller sepsis enligt de nya kriterierna, Sepsis-3. I huvudartikeln om «Sepsis-3» skriver man: «The task force wishes to stress that SIRS criteria may still remain useful for the identification of infection» (3). Så, SIRS-kriterierna är fortfarande till stor hjälp för tidig identifisering av sepsis.

Lars Ljungström
lars.ljungstrom@vgregion.se

Lars Ljungström er overlege ved Infektionskliniken, Skaraborgs Sjukhus i Skövde, Sverige.
Ingen oppgitte interessekonflikter.

Litteratur

1. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315: 762–74.
2. Mellhammar L, Wullt S, Lindberg Å et al. Sepsis Incidence: A Population-Based Study. *Open Forum Infect Dis* 2016; 3: ofw207.
3. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA* 2016; 315: 801–10.

M. S. Næss stilte i artikkelen Hjelper antidepressiver mot depresjon? i Tidsskriftet nr. 9/2017 spørsmålet om han som nyutdannet lege bør forskrive antidepressiver til sine pasienter. Les et utdrag av debatten her, og resten på våre nettsider.

Debatten om SSRI bør omhandle hvem som har utbytte av disse

Antidepressive legemidler har ingen klinisk meningsfull effekt hevder Morten Svendsen Næss i Tidsskriftet nr. 9/2017. Hvis noen blir bedre ved behandling med SSRI er det fordi «pillene ikke fratok pasienten muligheten til å bli bedre» (1). Som støtte for sine påstander henviser han til Kirschs og medarbeideres publikasjon fra 2008 (2) som mener at SSRI kun har en svak effekt, og da bare hos de mest deprimerede pasientene. Næss siterer ikke svenske legemyndigheter som inspirert av Kirsch, analyserer antidepressiver godkjent i Sverige og på dette grunnlag konkluderer med at SSRI – i motsetning til hva Kirsch og medarbeidere påstår – har en klinisk betydningsfull effekt (3).

Som støtte for sitt syn henviser Svendsen også til en dansk meta-analyse (4). Forfatterne av denne metaanalysen finner at SSRI er bedre enn placebo, men tolker forskjellen som små. Men Svendsen

omtaler ikke studiens metodeproblemer. De viktigste er kanskje at forfatterne ikke vektet studier ut fra kvalitet og definerer effekt kun ut fra effektstørrelser >0.5 basert på reduksjon av globalskala for depresjon (Hamilton). Men pasienter og klinikere er opptatt av global bedring som er langt mer enn en sumskår på en skala. Global bedring er blant annet relatert til effekt på nøkkelsymptomer som for eksempel pessimistiske tanker, depressive symptomer og initiativløshet samt søvn. Totalskår på Hamilton er ikke så relevant ut over at myndigheter bruker 50 % reduksjon som kriterium for å akseptere effekt. HAM-D måler dessuten ikke én dimensjon og heller ikke nødvendigvis samme dimensjon i løpet av en behandling (5). Svendsen og andres ensidige fokus på en globalskår er således utdatert (6) og misvisende som eneste kriterium for klinisk effekt.

Betydningen av reduksjon i totalskår versus effekt på nøkkel-symptomer kan illustreres ved henvisning til den norske randomiserte og placebokontrollerte undersøkelsen av SSRI brukt i allmennpraksis (hvor prosjektleder ble lønnet av UiO og Oslo universitetssykehus og forskerne, ikke firmaet, eier data og publiserte disse). Forskjellen i reduksjon i en graderingsskala for depresjon (MADRS) mellom SSRI og placebo var 2.4 (7) hvilket ifølge Svendsens kilder ikke er relevant klinisk effekt. Men effektstørrelsene av SSRI i forhold placebo var 0.59 for søvn og 0.54 for pessimistiske tanker hvilket er klinisk relevant ifølge de samme kilder. Effektstørrelsene var for øvrig 0.47 for selvrapportert depresjon og 0.36 for initiativløshet (8). Tar man i betraktning at mange av pasientene kun hadde sub-terskel depresjoner iflg. DSM-IV, er dette effektstørrelser av klinisk betydning.

Svendsen skriver også at ifølge det digitale oppslagsverket UpToDate tilskrives den lille fordel i favør antidepressiver over placebo blant deprimerede pasienter delvis uspesifikke kliniske effekter av placebobehandling. Det kan for en leser forstås dit hen at UpToDate deler Svendsens syn på at SSRI ikke har klinisk signifikant effekt ved depresjoner. Det stemmer ikke. UpToDate oppsummerer sine vurderinger slik: «Antidepressants have demonstrated efficacy for major depression in patients treated by primary care clinicians», og de anbefaler SSRI som et aktuelt behandlingsalternativ for depresjoner (9).

Svendsen gjør ellers et nummer av at mange industrisponsrede studier i de senere år har vist manglende effekt uten å drøfte mulige årsaker til dette. Foruten pasientutvalg, kan en årsak være svak reliabilitet. Mens vi i den norske undersøkelsen kun aksepterte behandlere som oppnådde høy reliabilitet ved vurdering av depresjoner ved hjelp av MADRS (ICC? 0.7), har de fleste industrisponsrede studier ikke lagt inn slike krav. En amerikansk analyse av de best designede undersøkelsene sponsret av NIMH, hvor blant annet høy interbedømmerreliabilitet er påkrevet, fant en sterk effekt av SSRI brukt til behandling hos unge med depresjoner, mens industrisponsrede studier ikke har funnet effekt (10).

Man kan også få inntrykk av at Svendsen mener at manglende publisering av negative studier er noe som kun gjelder psykofarmakologistudier sponsret av industrien. Det er ikke riktig. Antallet negative psykoterapistudier som ikke publiseres er like omfattende (11).

Min vurdering er at debatten om SSRI har kliniske effekter ikke lenger er meningsfull. Det viktigste for oss som behandler depresjoner er å vite hvem som kan ha nytte av SSRI mot depresjoner, hvem som blir bra kun med støtte og problemløsningsstrategier eller hvem som kan bli bra med spesifikk psykoterapi.

Ulrik Fredrik Malt
u.f.malt@medisin.uio.no

>>>

Ulrik Fredrik Malt er professor emeritus og overlege ved Oslo universitetssykehus.

Oppgitte interessekonflikter: Forfatter har publisert en studie om effekt av antidepressiver i norsk allmennpraksis. Han har vært viseleder av Verdens Psykiaterforenings seksjon for farmakoterapi som bl.a. har skrevet en oversiktsartikkel hvor man konkluderer at SSRI har klinisk signifikant effekt ved depresjoner. Han har også vært leder av Scandinavian College of Neuropsychopharmacology. Han har frem til 2016 mottatt honorar for å forelese om ulike psykiatriske emner i møter arrangert av produsenter av legemidler. Han har og mottar fortsatt honorar for å forelese om ulike psykofarmakologiske emner i regi av ikke-kommersielle arrangører i Norge, Sverige og Tyskland.

Litteratur

1. Næss MS. Hjelper antidepressiver mot depresjon? Tidsskr Nor Legeforen 2017; 137: 606.
2. Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-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.
3. Melander H, Salmons T, Abadie E et al. A regulatory Apologia—a review of placebo-controlled studies in regulatory submissions of new-generation antidepressants. Eur Neuropsychopharmacol 2008; 18: 623–7.
4. Jakobsen JC, Katakam KK, Schou A et al. Selective serotonin reuptake inhibitors versus placebo in patients with major depressive disorder. A systematic review with meta-analysis and Trial Sequential Analysis. BMC Psychiatry 2017; 17: 58.
5. Fried EI, van Borkulo CD, Epskamp S et al. Measuring depression over time . . . Or not? Lack of unidimensionality and longitudinal measurement invariance in four common rating scales of depression. Psychol Assess 2016; 28: 1354–67.
6. Fried EI, Boschloo L, van Borkulo CD et al. Commentary: «Consistent Superiority of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors Over Placebo in Reducing Depressed Mood in Patients with Major Depression». Front Psychiatry 2015; 6: 117.
7. Malt UF, Robak OH, Madsbu H-P et al. The Norwegian naturalistic treatment study of depression in general practice (NORDEP)-I: randomised double blind study. BMJ 1999; 318: 1180–4.
8. Malt UF. The antidepressant debate continues. Br J Psychiatry 2002; 181: 531, author reply 531.
9. Uptodate. com. https://www.uptodate.com/contents/unipolar-depression-in-adult-primary-care-patients-and-general-medical-illness-evidence-for-the-efficacy-of-initial-treatments?source=see_link (9.5.2017).
10. Walkup JT. Antidepressant efficacy for depression in children and adolescents: Industry- and NIMH-funded studies. Am J Psychiatry 2017; 174: 430–7.
11. Driessen E, Hollon SD, Bockting CL et al. Does publication bias inflate the apparent efficacy of psychological treatment for major depressive disorder? A systematic review and meta-analysis of US National Institutes of Health-Funded trials. PLoS One 2015; 10: e0137864.

God grunn til å reise spørsmål omkring nytten av SSRI

Jeg vil takke Morten Svendsen Næss for å bringe viktige spørsmål inn til Tidsskriftets spalter. Ulrik Malt, for tiden leder av Norsk psykiatrisk forening, gir et grundig tilsvare som ikke umiddelbart er beroligende. Hvordan skal vi forholde oss til de etter hvert tallrike samlestudiene som påpeker at det på gruppenivå er beskjedne effekt av SSRI-behandling sammenlignet med placebo ved depresjon?

Malt hevder dette kan ha å gjøre med utvalg av studier og kvaliteten i de diagnostiske vurderinger som ligger til grunn for inklusjon.

Men vi forholder oss altså i disse oversiktene til brorparten av RCT-studier som er tilgjengelig. Og ikke minst, det er disse studiene som ligger til grunn for at medikamentene i det hele tatt har fått sine godkjente indikasjoner av legemiddelmyndighetene. Dersom studiene er av for dårlig kvalitet slik Malt antyder, bør man reise spørsmål om grunnlaget for at disse medikamentene er godkjent for bruk er godt nok. Malt henviser til en studie han selv har ledet som har undersøkt effekt av sertralin sammenlignet med placebo (1, 2). Også i denne studien var det meget beskjedne forskjell mellom gruppene samlet sett, men Malt mener en slik global eller samlet vurdering av effekt ikke gir et riktig bilde, da forskjellen på noen enkeltsymptomer var større. En slik måte å rapportere data på i ettertid bør man være varsom med. Jeg minner Malt på at de primære endepunkt i hans studie nettopp var bedring av samlet MADRS-skåre og global bedring. Selektiv rapportering av de enkeltsymptomer som kom ut med størst forskjell, slik han gjør i sin kommentar, er problematisk. Da kunne

man jo i stedet for eksempel rapportert at det var helt minimal effektstørrelse på selvmordstanker og vansker med å kjenne følelser (på engelsk: «inability to feel»), eller at det var en forverring av matlyst, sammenlignet med placebo.

I fravær av gode metoder for å predikere hvem som får hvilken respons på hvilke enkeltsymptomer, er det helt nødvendig i studier å bruke anerkjente, globale vurderingsmåter ved depresjon, og ikke minst holde fokus på primære endepunkt definert før man ser data-settet i etterkant. Malt har lenge tatt til orde for at vi bør bli flinkere til å differensiere pasientene for å finne de som kan ha nyttig effekt. Flere tiår med studier har i liten grad hjulpet oss i dette arbeidet, og når vi vet at det i 2016, i henhold til Reseptregisteret, var mer enn 300 000 brukere av antidepressiver (hvorav nesten 200 000 SSRI) i Norge, er det grunn til å være bekymret for om vi har oppnådd den treffsikkerheten Malt oppfordrer til.

Trond Velken

velt@sv.no

Trond Velken er overlege ved Klinikk psykisk helse og rusbehandling, Sykehuset i Vestfold.

Ingen oppgitte interessekonflikter.

Litteratur

1. Malt UF, Robak OH, Madsbu H-P et al. The Norwegian naturalistic treatment study of depression in general practice (NORDEP)-I: randomised double blind study. BMJ 1999; 318: 1180–4.
2. Malt UF. The antidepressant debate continues. Br J Psychiatry 2002; 181: 531, author reply 531.

M. S. Næss svarer:

Takk til Ulrik Fredrik Malt for en interessant kommentar til mitt innlegg om SSRI og depresjon.

Malt mener Hamilton depresjonsskala (HAM-D) totalskår ikke er så relevant ut over at myndighetene bruker 50 % reduksjon som kriterium for å akseptere effekt. Antidepressiver er imidlertid godkjent på bakgrunn av HAM-D totalskår, og enhver vurdering av effekt må nødvendigvis gjøres på bakgrunn av de data som ga medisinen godkjenning.

Malt skriver at Kirsch og medforfattere sitt (1) funn, hvor antidepressiver ikke viste klinisk relevant effekt på mild og moderat depresjon, blir motbevist av Melander og medforfattere (2). I Melander sin studie var 50 % reduksjon i HAM-D regnet som klinisk relevant effekt, og det ble registrert at 49 % hadde effekt på antidepressiver mot 33 % på placebo. Men flere statistikere er kritiske til deling av kontinuerlige variabler i to grupper når dette ikke er strengt nødvendig (3, 4). Dikotomisering kan forenkle tolkningen av data, men fører til tap av teststyrke, og små forskjeller kan blåses opp ved at tall rundt terskelverdien havner i ulike kategorier. Det kan også skape en illusjon om at små forskjeller synes større enn de egentlig er (5). Kirsch og medforfattere sitt funn støttes for øvrig av andre undersøkelser (6, 7).

Videre kritiserer Malt den nye danske metaanalysen (8) som viser at antidepressiver ikke virker på alvorlig depresjon, for bruken av HAM-D totalskår. Denne kritikken stikker dog neppe særlig dypt, da Malt kritiserer Kirsch på bakgrunn av Melander som også brukte HAM-D totalskår i sin studie.

Malt trekker så fram sin egen studie (9) for å vise «betydningen av reduksjon i totalskår versus effekt på nøkkelsymptomer». Malts studie har imidlertid en del svakheter, i likhet med mange andre studier på effekt av antidepressiver. Studien ekskluderte pasienter som reduserte sin MADRS skår mer enn 25 % i løpet av en observasjonsuke. Det er sannsynlig at disse pasientene ville vannet ut effekten av sertralin (SSRI) og mianserin ved at de ble friske på placebo. Studien ekskluderte dessuten pasienter som tidligere ikke hadde hatt effekt av sertralin eller mianserin. Dette favoriserer aktiv behandling indirekte ved at kjente non-respondere utelukkes fra studien. Videre ble bruken av psykotrope medikamenter seponert

>>>