

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, 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.
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 beskjeden 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 beskjeden 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

>>>

1–2 uker før randomisering uten at studien beskriver hvilke stoffer, og i hvilken grad disse pasientene ble randomisert til placebo eller aktiv behandling. Kort utvaskingsperiode øker sannsynligheten for seponeringssymptomer og kan føre til dårligere utfall for placebo-gruppen. Det ble også tillatt bruk av nitrazepam uten at denne bruken ble beskrevet nærmere i studien. Mulige bivirkninger av SSRI bagatelliseres som «trolig få og ganske ubetydelige» (9) hvilket er påfallende da én person på SSRI begikk selvmord. Med bare 122 pasienter på SSRI er ikke dette betryggende, selv om det selvsagt ikke kan slutes noe sikkert om årsaksforholdene. Det ble heller ikke brukt aktivt placebo til tross for at studier som bruker aktiv placebo viser dårligere effekt av medisin mot placebo. Oppfølgingstiden på 24 uker kunne også vært lenger da mange pasienter anbefales å gå på SSRI over lengre tid. I lys av dette synes jeg det faktum at hele 47 % av pasientene på placebo pluss veiledning ble bedre mot 61 % på SSRI pluss veiledning gis for lite oppmerksomhet.

RELIS har nylig vurdert kunnskapsgrunnet for antidepressiver og konkluderer: «SSRI har statistisk signifikant effekt på symptomer ved depresjon utover placebo. Det er derimot usikkert om denne effekten er klinisk relevant. Samtidig har SSRI en ikke ubetydelig risiko for bivirkninger, også alvorlige. Pasientene utsettes også for risiko for seponeringssymptomer, og behov for nedtrapping over flere uker ved avslutning av behandlingen.» (10).

At Malt som er nyvalgt leder av Norsk psykiatrisk forening ikke lenger vurderer debatten om den kliniske effekten til SSRI som meningsfull synes jeg er rart.

Morten Svendsen Næss
mna014@post.uit.no

Morten Svendsen Næss er medisin- og forskerlinjestudent ved Universitetet i Tromsø – Norges arktiske universitet.
Ingen oppgitte interessekonflikter.

Litteratur

1. 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.
2. Melander H, Salmonson 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.
3. Altman DG, Royston P. The cost of dichotomising continuous variables. *BMJ* 2006; 332: 1080.
4. MacCallum RC, Zhang S, Preacher KJ et al. On the practice of dichotomization of quantitative variables. *Psychol Methods* 2002; 7: 19–40.
5. Kirsch I, Moncrieff J. Clinical trials and the response rate illusion. *Contemp Clin Trials* 2007; 28: 348–51.
6. Fournier JC, DeRubeis RJ, Hollon SD et al. Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis. *JAMA* 2010; 303: 47–53.
7. Khin NA, Chen YF, 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.
8. 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.
9. 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.
10. Langaas HC, Roland PDH. Hvor effektive er egentlig SSRI mot depresjon? RELIS versjon 06.04.2017. <https://relis.no/content/4839/Hvor-effektive-er-egentlig-SSRI-mot-depresjon> (9.5.2017).