

Publisert: 6.4.2017

Hvor effektive er egentlig SSRI mot depresjon?

En ny, stor dansk metaanalyse viser at SSRI neppe har klinisk viktig effekt, men betydelig bivirkningsrisiko. Vi diskuterer funnene deres.

Danske forskere publiserte nylig en stor metaanalyse som undersøkte effekten av selektive serotoninopptakshemmere (SSRI) mot alvorlig depresjon (1). Forfatterne konkluderer med at disse midlene har en liten effekt, men at effekten ikke er klinisk signifikant, og at risikoen for bivirkninger er større enn den potensielle nytten av midlene. Vi ser her nærmere på denne og andre studier som har undersøkt effekten av SSRI.

Vurdering av effekt

Ved et systematisk litteratursøk identifiserte de danske forskerne totalt 131 randomiserte placebokontrollerte studier som hadde undersøkt effekten av ulike SSRI (citalopram, escitalopram, sertralin, fluoksetin, paroksetin eller fluvoksamin). Totalt 27422 pasienter over 18 år deltok i disse studiene. 15 av de 131 studiene var ikke publiserte, men ble skaffet til veie via produsenter og offentlige legemiddelmyndigheter (1).

De fleste av disse 131 studiene hadde vurdert pasientenes depresjon etter Hamilton Depression Rating Scale (HDRS). En HDRS-skår under 8 regnes som normalt. HDRS er i utgangspunktet ikke et diagnoseverktøy, og det finnes ingen klare grenser for hvilke HDRS-verdier som samsvarer med mild, moderat eller alvorlig depresjon. Én studie fant at best samsvar mellom HDRS-skår og diagnose tilsier alvorlig depresjon ved HDRS høyere enn 23, og moderat depresjon i området 17-23 (2).

Det har tidligere vært argumentert for at en reduksjon i HDRS på mindre enn 3 poeng ikke er klinisk relevant. Denne grensen er ikke godt dokumentert, og har blitt kritisert for å være tilfeldig valgt. I kliniske studier er det vist at pasienten må ha en reduksjon i HDRS-skår på 7 poeng for at behandler skal kunne se en forbedring (3). Det kan derfor argumenteres for at å velge en forskjell i HDRS på 3 poeng som grense for klinisk relevant effekt kan bidra til å overestimere nytten av behandlingen.

Forfatterne har i metaanalysen lagt den laveste grensen på 3 poeng i HDRS-skår til grunn som grense for klinisk relevans. I 92 av de 131 identifiserte studiene var det oppgitt endringer i HDRS. Gjennomsnittlig var endringen i HDRS blant pasientene som fikk SSRI 1,94 poeng (95% konfidensintervall: -2,50 til -1,18) større enn blant pasientene som fikk placebo. Forskjellen var klart statistisk signifikant, men altså lavere enn det man mener er klinisk relevant. De absolutte endringene i HDRS er ikke beregnet. En annen metaanalyse på SSRI fant en gjennomsnittlig reduksjon i HDRS på 9,6 poeng i SSRI-gruppen og 7,8 poeng i placebo-gruppen, altså en ekstraeffekt av SSRI på HDRS-skår på 1,8 poeng (4). I gjennomsnitt blir altså selv pasientene i placebo-gruppen betydelig bedre i oppfølgingsperioden, men tilleggseffekten av SSRI er beskjeden.

Når man delte studiene inn i de som hadde inkludert pasienter med alvorlig depresjon ($\text{HDRS} > 23$) og moderat depresjon ($\text{HDRS} \leq 23$), fant man statistisk signifikant større endring i HDRS for SSRI versus placebo hos de med alvorlig depresjon (-2,69) sammenlignet med de med moderat depresjon (-1,29). Selv hos pasienter med alvorlig depresjon var altså den gjennomsnittlige effekten av SSRI versus placebo lavere enn det som vurderes som klinisk relevant (1).

Totalt 34 av de inkluderte studiene hadde rapportert hvilken andel av pasientene som gikk i remisjon og ikke. Remisjon var definert som $\text{HDRS} < 8$ eller Montgomery and Åsberg Depression rating Scale (MDRS) < 10 . Av pasientene behandlet med SSRI opplevde 35,3 % remisjon, mot 25,5 % i placebogruppen. Forskjellen var statistisk signifikant, og tilsvarer at omtrent 11 personer må behandles for at én pasient skal oppnå remisjon (number needed to treat, NNT). Den kliniske relevansen av dette er imidlertid også usikker, ettersom remisjon i dette tilfellet er definert som en bestemt verdi på en kontinuerlig skala. Små forskjeller i gjennomsnittlig verdi kan derfor gi betydelig utslag, selv om dette ikke nødvendigvis er like viktig klinisk (3). Dersom en stor andel av pasienter i SSRI-gruppen befinner seg like under, mens en stor

andel i placebogruppen befinner seg like over den HDRS-verdien som er valgt som grense for remisjon, vil forskjell i andel pasienter i remisjon fremstå som stor, selv om den absolutte forskjellen i HDRS-skår mellom gruppene er liten.

Behandlingslengde

De aller fleste studier på effekt av antidepressiva har en varighet på seks-åtte uker. Dette medfører at vi har mindre kunnskap om hvordan det går med pasientene over tid. Antidepressiva er langtidsbehandling, og i de nasjonale behandlingsretningslinjene for depresjon er det anbefalt å behandle seks måneder etter remisjon (5). Denne studien kan ikke si noe om effekten over tid, men det er etter vår mening ingen grunn til å tro at effekten av legemiddelbehandlingen øker etter seks til åtte uker. I studier med varighet fra 4 til 15 måneder er det vist at pasienter i post-akutt fase som får psykoterapi kommer bedre ut sammenlignet med pasienter som får SSRI (6).

Bivirkninger

Metaanalysen fant en signifikant økning i alvorlige bivirkninger for SSRI (2,9 %) sammenlignet med placebo (2,1 %). Forfatterne beregnet selv number needed to harm (NNH) til 138, det vil si at dersom 138 pasienter behandles med SSRI vil én pasient oppleve en alvorlig bivirkning. Det var ingen økt risiko for selvmord, selvmordsforsøk eller selvmordstanker i behandlingsgruppen, men det var kun et fåtall studier som hadde rapportert tall på dette (1).

Andre studier

Det er gjort flere ulike metaanalyser på effekt av SSRI tidligere. Analysene er gjort på ulike måter, slik at det delvis er vanskelig å sammenligne resultatene direkte. Generelt så viser også tidligere analyser en statistisk signifikant, men beskjeden effekt av SSRI versus placebo (4, 6, 7). Det har vært betydelig uenighet i fagmiljøene hvordan disse studiene skal tolkes. Vaaler og Fasmer argumenterte i en kronikk i Tidsskrift for den norske legeforening i 2013 på bakgrunn av resultater fra tidligere metaanalyser med at det sannsynligvis er et overforbruk av antidepressiva i Norge, og at klinisk praksis bør endres (8).

Andre pasientgrupper

I denne metaanalysen var det kun inkludert pasienter over 18 år. Kunnskapsgrunnlaget for bruk av SSRI hos barn, ungdom og eldre er dårlig. En Cochrane-analyse fra 2012 viste at nyere antidepressiva (inkludert SSRI) har liten effekt hos barn og unge med depresjon, samtidig som risikoen for selvmord og selvmordsforsøk økte (9). Det er for øvrig verdt å merke seg at denne analysen inkluderer en studie på paroksetin publisert i 2001, som i ettertid har vist seg å overrapportere effekter og holde tilbake informasjon om alvorlige bivirkninger som selvmordstanker. En reanalyse av denne studien (kalt Study 329) ble publisert i 2015, og viste at paroksetin i denne studien ikke var effektivt, verken statistisk eller klinisk signifikant sammenlignet med placebo, hos disse ungdommene mellom 12-18 år. Reanalysen viste også en klinisk signifikant økning i alvorlige bivirkninger, inkludert selvmordstanker, i paroksetingruppen (10).

Tolkning

Resultatene fra denne nye analysen bekrefter tidligere funn av at SSRI har en statistisk signifikant, men beskjeden effekt ved alvorlig depresjon. For gjennomsnittspasienten i studiene er effekten så liten at den neppe er klinisk relevant. Samtidig medfører bruk av slike legemidler en risiko for bivirkninger, også alvorlige. I 2016 var det i Norge mer enn 186 000 pasienter som fikk forskrevet SSRI, og totalt 329 000 pasienter som fikk antidepressiva (11). Sett i lys av den beskjedne effekten av disse midlene, må det være grunnlag for å anta at mange får slike legemidler uten å ha nytte av dem, og at mange pasienter dermed også får unødvendige bivirkninger. Dersom vi tar utgangspunkt i NNH på 138 for SSRI som beregnet i den danske metaanalysen, så vil man forvente at omtrent 1350 av disse 186 000 pasientene opplevde alvorlige bivirkninger.

Et annet viktig moment som vanligvis ikke berøres i slike studier og analyser er at antidepressiva, inkludert SSRI, gir til dels betydelige seponeringsreaksjoner (12). Ettersom slike reaksjoner oppstår etter at behandlingen er avsluttet blir de vanligvis ikke registrert som bivirkninger i kliniske studier.

Seponeringssymptomer kan også feiltolkes som forverring av grunnsykdommen (8). Behandling med antidepressiva skal vanligvis nedtrappes over minst fire uker, og kan derfor medføre at pasienter blir stående på en behandling som er uvirksom eller medfører bivirkninger i lang tid etter at man egentlig

hadde ønsket å avslutte behandlingen (12). Det er av samme grunn viktig at pasienter ikke selv seponerer behandling med antidepressiva, men at dette eventuelt gjøres i samråd med behandlende lege.

De danske forskerne sier selv at kvaliteten på studiene som ligger til grunn for metaanalysen er av svært lav kvalitet på grunn av høy risiko for skjevheter (1). Selv etter at SSRI har vært blant verdens mest brukte legemidler i snart 30 år, er det altså fortsatt usikkerhet rundt hvor effektive de er.

Konklusjon

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.

Depresjon er en alvorlig lidelse som ofte må behandles, men det er grunn til å stille spørsmål ved om SSRI er et godt hjelpemiddel i denne sammenhengen.

Referanser

1. Jakobsen JC, Katakam KK 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(1): 58.
2. Zimmerman M, Martinez JH et al. Severity classification on the Hamilton Depression Rating Scale. *J Affect Disord* 2013; 150(2): 384-8.
3. Moncrieff J, Kirsch I. Empirically derived criteria cast doubt on the clinical significance of antidepressant-placebo differences. *Contemp Clin Trials* 2015; 43: 60-2.
4. Kirsch I, Deacon BJ et al. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med* 2008; 5(2): e45.
5. Helsedirektoratet. Nasjonal retningslinje for diagnostisering og behandling av voksne med depresjon i primær- og spesialisthelsetjenesten. www.helsedirektoratet.no. Publisert: 1. desember 2009.
6. Sugarman MA, Loree AM et al. The efficacy of paroxetine and placebo in treating anxiety and depression: a meta-analysis of change on the Hamilton Rating Scales. *PLoS One* 2014; 9(8): e106337.
7. Undurraga J, Baldessarini RJ. Randomized, placebo-controlled trials of antidepressants for acute major depression: thirty-year meta-analytic review. *Neuropsychopharmacology* 2012; 37(4): 851-64.
8. Vaaler AE, Fasmer OB. Antidepressive legemidler - klinisk praksis må endres. *Tidsskr Nor Legeforen* 2013; 133(4): 428-30.
9. Hetrick SE, McKenzie JE et al. Newer generation antidepressants for depressive disorders in children and adolescents. *The Cochrane database of systematic reviews* 2012; 11: CD004851.
10. Le Noury J, Nardo JM et al. Restoring Study 329: efficacy and harms of paroxetine and imipramine in treatment of major depression in adolescence. *BMJ* 2015; 351: h4320.
11. Folkehelseinstituttet. Reseptregisteret. www.reseptregisteret.no. (Søk: 22. mars 2017)
12. Castberg I. Seponeringssyndrom etter behandling med antidepressiver. *Tidsskr Nor Legeforen* 2004; 124(19): 2493-4.