

DBM – DATABASERAD MEDICIN

Antidepressiva: en vägledning för

förskrivare Författare: Dr. David Healy

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

ANTIDEPRESSIVA LÄKEMEDEL.....	2
GENERELLA FRÅGOR.....	2
LÄKEMEDEL OCH KEMISKA SUBSTANSER.....	2
VILKA STUDIER HAR GENOMFÖRTS NÄR DET GÄLLER DESSA LÄKEMEDEL?	3
VILKA DATA LIGGER TILL GRUND FÖR ATT MAN ANVÄNDER DESSA LÄKEMEDEL?	3
FINNS DET NÅGON SOM HAR TILLGÅNG TILL ALLA DATA?	3
VILKA PUBLIKATIONER FINNS ANGÅENDE ANVÄNDNINGEN AV DESSA LÄKEMEDEL?	3
HUR VÄLGJORDA ÄR STUDIerna?	4
FINNS DET NÅGRA PROBLEM OM JAG HÅLLER MIG TILL VEDERTAGNA RIKTLINJER?	4
DE ANTIDEPRESSIVA LÄKEMEDELNS FÖRDELAR	5
FUNGERAR ANTIDEPRESSIVA LÄKEMEDEL?.....	5
VAD ÄR DET SOM ANTIDEPRESSIVA GÖR EGENTLIGEN?	6
VILKEN GLOBAL EFFEKT FÅR ANTIDEPRESSIVA PÅ PATIENTENS FUNKTION?	6
ÄR DE ANTIDEPRESSIVA LÄKEMEDELNS EFFEKTER HELT ENKELT BARA PLACEBOEFFEKTER?	7
ULTRAKORTA KLINISKA PRÖVNINGAR MEN KRONISK BEHANDLING	7
VAD SKA JAG TÄNKA PÅ OM JAG ÖVERVÄGER ATT SÄTTA IN MEDICIN?	8
FINNS DET NÅGRA FALLGROPAR NÄR DET GÄLLER LÄKEMEDELSKOMBINATIONER?	8
VAD KAN JAG GÖRA FÖR MIN PATIENT OM JAG INTE VILL ORDINERA LÄKEMEDEL?	9
MYTER OM ANTIDEPRESSIVA	9
PATIENTSPECIFIKA FRÅGOR.....	11
VAD VET JAG OM JUST DENNA PATIENTS PRIORITERINGAR?	11
VILKA ALTERNATIV FINNS FÖR DENNA PATIENT?	11
FINNS DET LIKHETER MELLAN MIN PATIENT OCH PATIENTERNA I DE KLINISKA PRÖVNINGARNA?	11
HUR SKA JAG VETA VILKET ANTIDEPRESSIVT LÄKEMEDEL SOM JAG BÖR GE?	11
HUR LÄNGE MÅSTE PATIENTEN FORTSÄTTA MED MEDICINERING?	11

VILKA RISKER FINNS DET?	11
DE STÖRSTA RISKERNA	12
HUR STOR ÄR SANNOLIKHETEN ATT MIN PATIENT DRABBAS AV DE BIVERKNINGAR SOM FINNS I LISTORNA?	12
HAR JAG SJÄLV TAGIT FRAM OBEROENDE DATA ANGÅENDE DE RISKER SOM ÄR FÖRKNIPPADE MED BEHANDLING?	13
VILKA ICKE-ERKÄNDA RISKER KAN DET VARA RIMLIGT ATT MISSTÄNKAS?	13
RISKPERIODER	13
ORSAKAR ANTIDEPRESSIVA PROBLEM?	13
DOKTORN - KAN MITT LÄKEMEDEL HA ORSAKAT DETTA?	14
HUR GÅR DET ATT SÄTTA UT BEHANDLING?	14
VILKEN RISK LÖPER MIN PATIENT ATT UTVECKLA STOCKHOLMSSYNDROMET?	15
VAD FÖR SLAGS LÄKARE ÄR JAG?	15
KAN MIN BEDÖMNINGSFÖRMÅGA PÅ NÅGOT SÄTT BLI PÅVERKAD AV ETT MÅL SOM JAG FÖRVÄNTAS UPPNÅ I MIN TJÄNSTGÖRING?	16

ANTIDEPRESSIVA LÄKEMEDEL

Antidepressiva är värdefulla läkemedel, och författarna till denna vägledning skriver rutinmässigt ut flera av dem. Men vi tror att säker användning av dessa läkemedel hotas av företagets desinformation och förskrivarnas självbelåtenhet. Denna vägledning understryker den bristfälliga evidens som ligger bakom bruket av dessa läkemedel. De flesta riktlinjer snarare döljer än uppmärksammar oklarheterna. I dagens läge innebär detta att man lämnar vårdansvaret till läkemedelsföretagen. I denna vägledning å andra sidan gör vi bedömningar, men vi redovisar principerna bakom dessa bedömningar, så att läsaren kan med oss ana på vilket sätt ytterligare evidens i sinom tid torde leda till nya och mer tillförlitliga riktlinjer, samt hur vissa områden är så komplexa att behovet av ett gott kliniskt omdöme med råge överväger värdet av en viss uppsättning riktlinjer.

För att en behandling ska vara säker och effektiv behövs en observant patient och en klok läkare – de borde sällan eller aldrig prioritera företagets publikationer före ett gott kliniskt omdöme.

GENERELLA FRÅGOR

LÄKEMEDEL OCH KEMISKA SUBSTANSER

Läkemedel är kemiska substanser som kan vara användbara vid behandlingen av ett medicinskt tillstånd. Förr var det läkare och patienter som bestämde vad som skulle betraktas som "sjukdomar" och vad som behövde behandlas – nuförtiden är det allt oftare

läkemedelsföretagen som bestämmer detta. På 1950-talet upptäckte den medicinska vetenskapen att kliniska prövningar kunde vara en metod för att utrota ineffektiva behandlingar. I dessa prövningar tog patienter på sig risken att testa potentiellt farliga nya läkemedel, till gagn för sina familjer och för samhället, och därigenom befriade oss från många av de gissel som i årtusenden hade skördat barnaliv eller lemlästat människor. Med andra ord: företagen skapar kemiska substanser i sina laboratorier, men vi skapar läkemedel inom kliniken.

Till en början fungerade detta så bra att kliniska prövningar anammades som en marknadsportal för kandidatläkemedel. Det som borde ske är att frivilliga patienter – väl informerade om riskerna – får antingen kandidatläkemedlet, eller ett gammalt läkemedel, eller placebo. Studiens utfall – positivt eller negativt – publiceras i en akademisk artikel, samtidigt som alla rådata görs tillgängliga så att andra forskare kan undersöka saken. Företagen lämnar sina prövningar till tillsynsmyndigheten (t.ex. Läkemedelsverket) och söker godkännande för att marknadsföra läkemedel X som en behandling av tillståndet Y. Tillsynsmyndighetens kärnuppgift är att monitorera marknadsförarens påståenden – det är inte att se till att man mår bra av läkemedlet, eller att läkemedlet är lika bra som andra, redan godkända läkemedel.

Därför sker inte heller detta. Och ingen verkar således ha uppdraget att se till att patienter mår bra av ett läkemedel, eller att läkemedlet är lika bra som andra tillgängliga behandlingar.

VILKA STUDIER HAR GENOMFÖRTS NÄR DET GÄLLER DESSA LÄKEMEDEL?

Nästan samtliga studier på antidepressiva har genomförts av eller på uppdrag av samma läkemedelsföretag som producerar läkemedlen. Det finns ett försvinnande litet antal självständigt utförda studier. Inget statligt organ eller självständig myndighet bedriver sådana studier.

VILKA DATA LIGGER TILL GRUND FÖR ATT MAN ANVÄNDER DESSA LÄKEMEDEL?

Rådata från de studier som genomförts med antidepressiva är nästan helt och hållet otillgängliga, fastän ingen som deltog i dessa prövningar gav sitt samtycke till att deras data skulle gömmas undan.

FINNS DET NÅGON SOM HAR TILLGÅNG TILL ALLA DATA?

Ingen har sett eller haft tillgång till alla data, inte ens tillsynsmyndigheten. Materialet förvaras i företagens kassavalv – och är dolt till och med där.

VILKA PUBLIKATIONER FINNS ANGÅENDE ANVÄNDNINGEN AV DESSA LÄKEMEDEL?

Det finns flera tusen publikationer baserade på över 1 000 kliniska prövningar med antidepressiva¹.

Bland publicerade studier förefaller det troligt att 50-90% är skrivna av spökskrivare – dvs professionella författare som skrivit ihop publikationen på uppdrag av ett läkemedelsföretag –

och därefter publicerade med uppgift om att de författats av inflytelserika läkare som kanske inte ens har läst texten.

När det gäller de mest förskrivna antidepressiva är 40-50% av studierna inte ens publicerade.

I uppemot 30% av publicerade studier som hävdar att ett läkemedel fungerade, förefaller det troligt att oberoende experter med samma data skulle dra slutsatsen att läkemedlet inte fungerade².

Många publicerade studier återkommer i multipla publiceringar – rekordet förefaller vara 234 publikationer som har sitt ursprung i fyra studier på Zyprexa (olanzapin), där ingen av dem innehåller en tydlig bild av viktuppgången, de förhöjda lipiderna, glukosnivåerna och självmordsfrekvensen som läkemedlet kan ge upphov till – med andra ord publicerar man fördelarna vid multipla tillfällen, medan problemen förblir dolda³.

Många av de artiklar som skildrar riskerna med antidepressiva har inte publicerats på grund av att de medicinska tidskrifterna oroar sig för att de ska bli stämda av läkemedelsföretagen, samt en generell motvilja mot att publicera t.o.m. övertygande fallstudier som skildrar riskerna med behandling.

HUR VÄLGJORDA ÄR STUDIERNÄ?

Även om samtliga studier publicerades av verkliga författare istället för spökskrivare, skulle det finnas problem. Nästan samtliga provningar har genomförts under bara ett fåtal veckor. De tar inte sikte på utfall som betyder någonting för de människor som tar tabletterna, som t.ex. om jag lever eller dör, eller återgår till arbete, eller får en högre livskvalitet. De utvärderingsskalor som används för att bestämma om läkemedlen fungerar kan faktiskt visa på en förbättring på en depressionsskala även om det enda som har hänt är att patienten nu lider av biverkningar.

Studierna visar alltså inte vad som händer med den som tar dessa läkemedel under längre tid än några enskilda veckor. Vaksamhet är nödvändigt. Det finns upptäckter kvar att göra – en annan sjukdom eller ett annat problem kan plötsligt gå över eller dyka upp, eller så kanske det uppstår personlighetsförändringar. Läkemedel är kemiska substanser om vilka vi har information. Men eftersom studien inte ger oss information om tiden efter studiens avslut (8 veckor, ibland 12 veckor), bör behandlingen från den tidpunkten kännetecknas av samma försiktighet som vi skulle iaktta om vi administrerade kemiska substanser istället för läkemedel.

FINNS DET NÅGRA PROBLEM OM JAG HÅLLER MIG TILL VEDERTAGNA RIKTLINJER?

Enligt vår uppfattning är det viktigaste kriteriet på riktlinjer med hög kvalitet att de är baserade på alla data, snarare än på det som är publicerat och som betecknas "evidens". Med utgångspunkt från detta kriterium finns inga officiella riktlinjer för depressionsbehandling som förtjänar högre kvalitetspoäng än 1 på en skala från 1 till 10.

Man brukar tänka att oberoende riktlinjer är bättre än riktlinjer som utgår från läkemedelsföretagen. I själva verket tenderar de att vara identiska, och det kan hända att oberoende riktlinjer är farligare just för att man betraktar dem som oberoende.

När Cochrane Centre granskade antidepressiva kom de fram till att sertralin (Zoloft) hörde till de mest effektiva och säkraste, men när de tog hänsyn till opublicerade data hamnade läkemedlet bland de minst effektiva.

När Cochrane Centre gjorde sin första granskning av antidepressiva för barn kom de fram till att dessa läkemedel var säkra och effektiva, men när stämningsansökningar mot företagen medförde att opublicerade data blev tillgängliga blev det uppenbart att de inte var det.

När Cochrane Centre gjorde sin första granskning av evidensen för Tamiflu drog de slutsatsen att den var terapeutiskt värdefull, men när opublicerade data blev tillgängliga var de tvungna att revidera sin uppfattning⁴.

DE ANTIDEPRESSIVA LÄKEMEDLENS FÖRDELAR

FUNGERAR ANTIDEPRESSIVA LÄKEMEDEL?

Om frågan som man ställde i de kliniska prövningarna hade varit: Leder SSRI-läkemedel till känslomässig bedövning, skulle svaret ha varit Ja. Om man testar dem för dessa effekter, är det lika enkelt att skilja på SSRI och placebo som det är att skilja på alkohol och placebo – och vi behöver inga kliniska prövningar för detta. Prövningar med antidepressiva behövs eftersom det råder osäkerhet kring frågan hur värdefull en effekt som känslomässig bedövning är vid depression.

Förutom när det gäller att studera de antidepressiva läkemedlens säkerhet, behövs inte kliniska prövningar när det är uppenbart att en behandling medför något positivt – t.ex. att använda aktivt kol vid förgiftning med stryknin, eller penicillin vid sepsis – eller mindre positivt, t.ex. att använda SSRI för att förändra den sexuella funktionen. Prövningar görs primärt när osäkerhet råder kring frågan huruvida det finns en effekt vare sig den är positiv eller negativ. När det gäller antidepressiva har kliniska prövningar gjorts för olika tillstånd eftersom det råder osäkerhet kring i vilken utsträckning dessa läkemedel fungerar vid dessa tillstånd.

För de flesta människor är innebörden av påståendet att en viss behandling "fungerar" just att den räddar liv, eller att den gör det möjligt att återgå i arbete, eller att den minskar risken att återinsjukna.

Vid de kliniska prövningarna med antidepressiva som fram till år 2006 hade genomförts med över 100.000 patienter påvisades flera dödsfall hos dem som fick antidepressiva än hos dem som fick placebo⁵.

Det finns ingen evidens för att antidepressiva medför att folk återgår i arbete – ingen har någonsin försökt studera frågan. Livskvalitet har använts som ett utfallsmått, men resultaten är nästan helt opublicerade.

Det finns en del evidens för att antidepressiva kan medföra större risk för återinsjuknande i depression – frågan är inte avgjord när det gäller detta.

VAD ÄR DET SOM ANTIDEPRESSIVA GÖR EGENTLIGEN?

De rättar inte till någon avvikelse. Antidepressiva är uppdelade i flera grupper med olika verkningsmekanismer.

SSRI-läkemedel – selektiva serotoninåterupptagshämmare – hindrar återupptag av serotonin. Som ett resultat sänks ångestnivån, medan benägenheten att reagera och förmågan att uppleva och visa känslor minskar. Det medför dessutom ett mått av ligkiltighet eller avtrubning.

En del antidepressiva hämmar återupptaget av katekolaminen noradrenalin. Effekten är ökad vaksamhet, ökad benägenhet att reagera och förmåga att uppleva och visa känslor.

Åter andra läkemedel hämmar återupptaget av såväl serotonin som katekolamin. En del hämmar ingendera.

Flertalet antidepressiva utövar effekter även på receptorer för histamin, acetylkolin, serotonin, liksom på adrenerga och andra receptorer. Effekter på dessa receptorer kan utnyttjas för att återställa aptiten eller förbättra sömnen. En del äldre tricykliska som utövar sina effekter på alla dessa receptorer fungerar på många sätt som ett tonikum.

De olika effekterna rörs ihop i läkemedelsföretagens prövningar, vilket får en uppsättning ganska olika läkemedel att verka likadana. Detta beror på att företagen vill ha evidens för att kunna marknadsföra läkemedel, inte evidens för att kunna räkna ut vad läkemedlen faktiskt gör och vem som bäst skulle tjäna på att få behandling med ett visst läkemedel.

Många antihistaminer, bensodiazepiner, centralstimulantia, antikolinergika, antipsykotika, nikotin och opiater har vid kliniska prövningar visats ge en lika stor "antidepressiv" effekt som SSRI-läkemedel. De klassificeras inte som antidepressiva helt enkelt för att de inte marknadsförs som antidepressiva. Men samtliga kan utöva effekter som kan utnyttjas. Bensodiazepiner minskar fysisk och psykisk spänning. Centralstimulantia ger ökad energi. Antikolinergika kan verka euforiserande. Antipsykotika lugnar. Det viktiga är att anpassa behandlingen till patienten – att använda ett läkemedel bara för att det marknadsförs som antidepressiva duger inte.

VILKEN GLOBAL EFFEKT FÅR ANTIDEPRESSIVA PÅ PATIENTENS FUNKTION?

Hos den svårt deprimerade patienten som får ett äldre antidepressivt läkemedel kan behandlingen förkorta episoden, rädda ett liv eller ett äktenskap, och få patienten åter i arbete.

För den som inte är lika svårt deprimerad är det mer sannolikt att en återhämtning mer än något annat hänger samman med att tiden har fått ha sin gång, eller med en placeboeffekt, och problemet i det läget blir snarare att se till att din patient faktiskt lyckas avsluta sin behandling.

Om patienten kan identifiera en mycket tydlig fördel med behandlingen – t.ex. en anxiolytisk effekt – är det tänkbart att det är det antidepressiva läkemedlet snarare än placebo som medför skillnaden.

För den kroniskt deprimerade patienten är det mer sannolikt att behandlingarna ger biverkningar snarare än någonting värdefullt. Vid läkemedelsbehandling av måttlig depression gäller i allmänhet att det är mer sannolikt att läkemedel ger biverkningar än att de ger positiva effekter. För kvinnor i fertil ålder omfattar dessa biverkningar risken för fosterskador liksom för beroende, så att kvinnan vid en graviditet kanske inte kan avsluta sin behandling.

Står din patient på en cocktail med olika läkemedel, bör du kanske ställa dig frågan hur du själv skulle fungera på denna cocktail, och om svaret är "inte så bra", är det inte troligt att patienten kommer att må speciellt mycket bättre.

ÄR DE ANTIDEPRESSIVA LÄKEMEDLENS EFFEKTER HELT ENKELT BARA PLACEBOAFFEKTER?

I många publikationer hävdar man att 5 av 10 människor svarar på antidepressiva och att 4 av 10 svarar på placebo, vilket kan ge intrycket av att de antidepressiva läkemedlens effekter bara är ett fantasifoster. Men det är de inte. Tillgängliga data visar att många tillfrisknar utan läkemedel, vilket inte är samma sak.

Om frågan i prövningarna hade varit: Är SSRI anxiolytiska, skulle svaret ha blivit Ja. Om man testar dem för anxiolytiska effekter, är det lika enkelt att skilja på SSRI och placebo som det är att skilja på alkohol och placebo. Det fungerar alldeles uppenbart i detta avseende, men precis som när det gäller alkohol är deras fördelar i depressionsförsök marginella. Att urskillningslöst ge antidepressiva på grundval av dessa kliniska prövningar skulle vara lika rimligt som att ge alkohol. Precis som man kanske skulle kunna hävda att alkohol i en viss mängd passar för en viss person på en viss plats och vid en viss tidpunkt, så finns för en viss individ med nervösa besvär det rätta läkemedlet, givet i rätt dos vid rätt tidpunkt.

Precis som dess risker hindrar oss från att använda alkohol som en behandling, så ledsagas antidepressiva av biverkningar som inte alls är fantasifoster – risken för beroende, för fosterskador, sexuella störningar, stroke, frakturer, suicid och dråp, och hos barn tillväxthämning.

Det kan vara rimligt att ta dessa risker om behandlingen ger en uppenbar vinst. Men vad prövningarna visar är att när en patient tillfrisknar under behandling antar många doktorer att det är behandlingen som har gett resultat – utan att fråga patienten om hon har noterat att läkemedlet tillfört något av värde.

Biverkningar å andra sidan skyller man gärna på sjukdomen istället för tabletterna.

ULTRAKORTA KLINISKA PRÖVNINGAR MEN KRONISK BEHANDLING

De första kliniska prövningarna med antidepressiva på 1960-talet utgick från att de liknade antibiotika, och prövningarna varade under några få veckor. Prövningar idag varar fortfarande

bara i några få veckor, fastän många människor antagligen kommer att ta antidepressiva under månader eller år. Studier som är så korta ger en antydning om att ett läkemedel kanske fungerar, snarare än evidens för att det faktiskt fungerar. Om läkemedlet klarar sig igenom sådana prövningar och släpps på marknaden, är det dags för forskningen att ta vid med frågan om vem som har nytta av just det läkemedlet – men den forskningen äger aldrig rum.

Kroniskt intag av ett läkemedel kan vara att utmana ödet. Precis som med nikotin, HRT, alkohol eller andra droger som används under en längre tid, är det praktiskt taget säkert att signifikanta problem kommer att uppträda hos en del av dem som tar antidepressiva i årtal.

VAD SKA JAG TÄNKA PÅ OM JAG ÖVERVÄGER ATT SÄTTA IN MEDICIN?

Prövningar på 80-talet visade att tricykliska antidepressiva var signifikant mer effektiva än SSRI-läkemedel vid svår depression. Vid psykotisk depression har man funnit att ett antipsykotiskt läkemedel som tillägg till tricykliska kan göra nytta. Hos patienter med en svår melankolisk störning eller psykotisk depression är ECT effektivt. SSRI och andra nyare antidepressiva har inte visats fungera vid melankoli.

Jämfört med andra grupper av antidepressiva är SSRI-läkemedel betydligt mer användbara vid vissa andra psykiska störningar, som t.ex. OCD.

Det finns en viktig skillnad mellan svår depression och behandlingsresistent depression. Renodlad svår depression svarar på behandling – men depressioner som inte svarar på behandling kan komma att betraktas som svåra på grund av att de inte svarar, fast det egentligen är tämligen osannolikt att komplexa sociala omständigheter kommer att svara på tablettbehandling, vilket däremot svår sjukdom gör.

Många tar till favoritkombinationer av läkemedel för behandlingsresistenta fall – som t.ex. att lägga till litium eller ett antikonvulsivt läkemedel när ett antidepressivt läkemedel inte verkar fungera. När behandlare väljer en sådan kombination beror det ofta på att man noterat en del dramatiska resultat av kombinationen, men försiktighet rekommenderas: inga av dessa kombinationer har i kontrollerade prövningar visats fungera tillförlitligt. Om inte en patient reagerar snabbt vid tillägg av ett nytt läkemedel, bör kombinationen inte ges under längre tid. Anledningen är att det är troligare att någonting i kombinationen eller något annat av patientens läkemedel hindrar kombinationen från att fungera, än att kombinationen plötsligt kommer att göra nytta.

FINNS DET NÅGRA FALLGROPAR NÄR DET GÄLLER LÄKEMEDELKOMBINATIONER?

Ja. Anledningen till att man ger kombinationer är att man antar att det i kliniska prövningar har visats att varje läkemedel för sig fungerar. Men prövningarna har inte visat att läkemedlen fungerar – de har visat att det inte vore korrekt att hävda att läkemedlen saknar effekt.

Om det visar sig att din patient inte förbättras, kan det kanske vara vettigt att han eller hon tar 4-5 läkemedel som alla fungerar. Men det är inte vettigt för en patient att få 4-5 läkemedel om vilka vi vet ganska litet, förutom att ingen har undersökt vilken effekt det får att kombinera dem.

VAD KAN JAG GÖRA FÖR MIN PATIENT OM JAG INTE VILL ORDINERA LÄKEMEDEL?

För många människor kan den bästa hjälpen bestå i att man konstaterar att deras svårigheter inte beror på en sjukdom.

För många andra tillstånd är svaret:

Tid: De flesta människor som är deprimerade, oroliga eller som har ångest lider av ett tillstånd som kommer att självläka inom 12-16 veckor – med eller utan behandling.

Fysisk hälsa: Det verkar som att det hjälper att fokusera på fysisk aktivitet, diet och sömnhygien, och att begränsa intaget av alkohol och andra substanser.

Problemlösning: Det verkar som att man kan göra skillnad genom att ta itu med problem inom relationer eller på arbetet.

Evidensen för att dessa faktorer eller kombinationer av dessa faktorer gör nytta hos den som söker för depression eller ångest inom primärvården är bättre än evidensen för nyttan av medicin eller samtalsterapi. Valet står inte bara mellan medicinering eller samtalsterapi – bäst stöd finns för en kompetent klinikers vaksamma och tålmodiga bemötande.

Ju svårare störning (melankoli, depressiva psykoser) desto starkare är evidensen för värdet av tricykliska jämfört med placebo, och till slut för värdet av ECT. SSRI, andra antidepressiva och samtalsterapier fungerar inte vid melankoliska depressioner.

Om ett tillstånd blir mer långvarigt, blir behandlingsalternativen mer komplexa, och kan variera ända från att erbjuda en fullständig fysisk utredning till förändringar när det gäller arbete eller relationer. Man bör alltid överväga vilken roll patientens nuvarande medicinering kanske spelar när det gäller att skjuta upp tillfrisknandet – även om 9 av 10 svarar kliniskt som förväntat vid läkemedelsbehandling finns alltid 1 av 10 som får den rakt motsatta reaktionen. Det enda sättet att ta reda på detta är att sätta ut behandlingen.

MYTER OM ANTIDEPRESSIVA

Myt nr 1. Depression beror på för låga mängder serotonin eller på en kemisk obalans.

Denna idé förkastades redan i början av 70-talet, men återupplivades i samband med att man började marknadsföra SSRI-läkemedel – idén är dock ingenting annat än marknadsföring.

Det förefaller tämligen säkert att det vid svår melankoli finns någon form av fysisk störning – men ingen vet vad det skulle vara för en störning.

Mer än 90% av kroppens serotonin påträffas i magtarmkanalen och i blodomloppet. Det innebär att läkemedel som påverkar återupptaget av serotonin sannolikt får kraftfulla effekter överallt i kroppen – t.ex. i form av dämpad sexuell funktion, omformning av skelettet, ökad blödningsbenägenhet.

Myt nr 2. Det tar flera veckor innan antidepressiva får någon effekt.

Detta stämmer inte alls. Dessa läkemedel gör nytta och skada redan timmar eller dagar från det att behandlingen inleds. Det kan ta flera veckor innan ett kliniskt syndrom mattas av men det är någonting helt annat. Att det skulle ta tid för läkemedlet att få effekt förs fram som en del av ett juridiskt försvar mot den som gör gällande att ett antidepressivt läkemedel har utlöst ett självmord eller annat våld.

Myt nr 3. Antidepressiva är inte beroendeframkallande.

Många antidepressiva läkemedel gör att människor fastnar i dem – det blir omöjligt att sluta ta dem. Studier har visat att dessa läkemedel inte är attraktiva för missbrukare, eftersom de inte ger ruseffekter. Men patienter mår ofta mycket dåligt vid utsättning, och de mår i allmänhet bättre när behandlingen återupptas. En del läkemedel är värre än andra. Eftersom läkemedelsföretagen har förnekat att det finns något problem i detta avseende, är det svårt att veta vilka antidepressiva som är värst och hur man ska hantera problemet.

Företagen och deras experter använder begreppet "utsättningssyndrom" – ett annat ord för abstinensbesvär – i ett försök att undvika stigma som kännetecknar fenomenet abstinens. Men numera medger t.o.m. nationella tillsynsmyndigheter att det kan vara omöjligt att avsluta behandling med vissa antidepressiva.

Myt nr 4. Antidepressiva bör inte ges vid bipolär sjukdom.

Depression vid manodepressiv sjukdom är identisk med helt vanlig depression och båda depressionstyper svarar på likartat sätt på läkemedlen. En del experter föreslår att de patienter som riskerar att bli suicidala vid behandling med antidepressiva är bipolära patienter som har feldiagnosticerats och som borde ha ställts in på stämningsstabiliserare. De anser även att antidepressiva läkemedel destabiliserar vid bipolära störningar, och utlöser ett större antal episoder. Men stämningsstabiliserare kan utlösa suicid, även hos individer som inte lider av en psykisk störning, och man har inte för någon stämningsstabiliserare lyckats påvisa en reduktion av antalet episoder (V.g. se Riktlinjer för stämningsstabiliserare).

Myt nr 5. (för specialister) Antikolinergika ger urinretention och andra allvarliga biverkningar.

Denna trossats har figurerat i läroböcker och översikter sedan snart 50 år. Den saknar all grund. När antidepressiva ger urinretention beror det på deras effekt på katekolaminsystemet. Att ett sådant uppenbart misstag har behandlats som helig skrift borde vara orsak nog att överväga vilken del av resten som kan sakna grund.

Det är inom sådana områden – mytbildning om kemiska obalanser och beroendeutveckling – som läkare och patienter behöver hjälpa varandra komma ifrån den fångenskap som företagens marknadsföring lyckats åstadkomma med sådan framgång att många häpnar när de upptäcker att saker som de har betraktat som självklara saknar all vetenskaplig grund.

PATIENTSPECIFIKA FRÅGOR

VAD VET JAG OM JUST DENNA PATIENTS PRIORITERINGAR?

Vilka risker skulle denna patient kanske kunna tänka sig leva med, och vilka inte, och hur viktig är en klinisk förbättring jämfört med andra saker i livet?

VILKA ALTERNATIV FINNS FÖR DENNA PATIENT?

Med mindre än att det finns en reell risk att patienten kan utgöra en fara för sig själv eller någon annan, samt god evidens för att farmakologisk behandling kommer att ge förbättring, finns alltid alternativ. Det gäller bara att hitta dessa – men det försvåras av det faktum att läkare allt oftare riskerar att förlora jobbet om de avviker från vedertagen policy.

FINNS DET LIKHETER MELLAN MIN PATIENT OCH PATIENTERNA I DE KLINISKA PRÖVNINGARNA?

Många av de individer som deltog i kliniska prövningar med antidepressiva rekryterades genom annonser, andra anmälades som frivilliga av sin doktor i stället för att anmäla sig frivilligt på egen hand, och ingen gav informerat samtycke till att deras data skulle hållas undgängda. Forskare har också hamnat i fängelse för att ha hittat på patienter i dessa prövningar. Din patient kanske lider av svår depression – men nästan inga sådana patienter ingick i prövningarna. Din patient kanske behandlas för något annat förutom depression – men endast ett fåtal sådana ingick.

HUR SKA JAG VETA VILKET ANTIDEPRESSIVT LÄKEMEDEL SOM JAG BÖR GE?

Det finns ingen forskning kring denna mycket angelägna fråga.

HUR LÄNGE MÅSTE PATIENTEN FORTSÄTTA MED MEDICINERING?

Hälften av dem som sätts in på antidepressiva slutar inom en månad – bl.a. på grund av biverkningar.

Det finns ingen forskning som syftar till att göra det möjligt för dig att matcha en viss patient med en optimal behandlingstid. Den ursprungliga kliniska uppfattningen var att om läkemedlet fungerade skulle 3 – 4 månader var tillräckligt. Under senare år har industriinfluerade åsikter skiftat, från 6-12 månader, till över 1 år, och sedermera till behandling under obestämd tid.

VILKA RISKER FINNS DET?

Den sedvanliga listan över biverkningar i företagens bipacksedlar talar om illamående, kräkning, seder, obstipation, svimning, palpitationer, svettningar, tremor, huvudvärk, dimsyn, utslag, viktuppgång, depersonalisation, derealisation, konfusion, mani och psykos.

Bipacksedlar är skrivna av läkemedelsföretagen. De bör användas med försiktighet. De kan variera dramatiskt från ett land till ett annat när det gäller vilka problem som förknippas med ett visst läkemedel – således kan ett läkemedel i ett land ha potentiellt livsfarliga biverkningar som inte ens nämns i ett annat land.

Beroende på vilket läkemedel det gäller kan antidepressiva också ge upphov till:

- störd sexuell funktion hos över 50% - detta kan kvarstå efter avslutad behandling
- beroendeutveckling, med signifikanta abstinensbesvär hos upp till 50%
- ångest eller agitation – med svårt förlopp hos 20%
- fosterskador – en fördubbling jämfört med bakgrundsfrekvensen
- missfall - en fördubbling jämfört med bakgrundsfrekvensen
- suicid – upp till 1 av 100 kommer att utföra en suicidal handling
- våld – upp till 1 av 100 kommer att utföra en aggressiv handling
- desinhibering (i meningen bristande återhållsamhet som kan visa sig genom t.ex. ökad impulsivitet och ökat risktagande) samt personlighetsförändring. Vi vet inte allt om hur detta äger rum och behöver bra beskrivningar av vad det är som förändras hos människor för att åstadkomma detta resultat. Personlighetsförändringen kan vara av positiv eller negativ art.

DE STÖRSTA RISKERNA

Precis som när det gäller astmamediciner och respiratoriska biverkningar, eller läkemedel för Crohns sjukdom och gastrointestinala biverkningar, kommer de största problemen hos antidepressiva att vara biverkningar som läkemedelsföretagen sannolikt hävdar är problem som beror på depression – t.ex. suicidalitet, ångest, personlighetsförändring, fosterskador, störd sexuell funktion och sömnstörning. Det går att påstå att nästan vad som helst är en aspekt av eller orsakas av depressionen. Folk blir överrumplade av dessa biverkningar: man kanske inte noterar ett samband mellan medicinen och t.ex. premenstruella spänningstillstånd – tills patienten slutar med medicinen och problemet försvinner. Utmaningen för din del är att klargöra dessa samband. Att försöksvis avsluta behandlingen kan vara det enda sättet att belysa dessa ting.

Även om man skulle bli övertygad om att det föreligger ett samband, finns en generell tendens att betrakta medicinerna som oskyldiga och patienterna som skyldiga, fast vi inte har något problem när det gäller att betrakta illegala substanser eller receptfria läkemedel som potentiellt farliga.

HUR STOR ÄR SANNOLIKHETEN ATT MIN PATIENT DRABBAS AV DE BIVERKNINGAR SOM FINNS I LISTORNA?

Det är ingen som vet. Företagens svar är att om en biverkning inträffat en enda gång så måste den tas med i biverkningslistan. Om endast få läkare rapporterar in en biverkning, tyder det på att biverkningen är sällsynt, men i själva verket samlar man inte in biverkningsdata på rätt sätt. Det bästa exemplet här är SSRI-läkemedlens sexuella biverkningar – i Sverige gäller att för t.ex. Zoloft uppges störd utlösning hos 14% av männen, medan för andra sexuella biverkningar uppger företagen att de inträffar hos mindre än 1-10%, när de i själva verket inträffar hos 50 - 100% av patienterna.

HAR JAG SJÄLV TAGIT FRAM OBEROENDE DATA ANGÅENDE DE RISKER SOM ÄR FÖRKNIPPADE MED BEHANDLING?

VILKA ICKE-ERKÄNDA RISKER KAN DET VARA RIMLIGT ATT MISSTÄNKAS?

Vid marknadsintroduktionen borde antidepressiva ha märkts med tydlig information om riskerna för beroendeutveckling, abstinens, fosterskador och andra problem. Vi vet helt enkelt ingenting om vilka positiva eller negativa effekter som kan uppträda vid kronisk påverkan på serotoninssystemet.

RISKPERIODER

Precis som när det gäller rymdfärjor, uppträder många av de dramatiska problemen som orsakas av antidepressiva vid start och landning. Den initiala expositionen är associerad med agitation av varierande grad som till och med kan sluta med suicid. Problem uppträder också när dosen reduceras, eller strax efter det att behandlingen avslutas, eller eljest vid dosjusteringar under behandlingens gång.

Förutom sådana riskperioder som är associerade med agitation och beroendeutveckling, finns långtidsproblem som kan uppträda under behandlingens gång och som i vissa fall kvarstår långt efter det att behandlingen upphört.

ORSAKAR ANTIDEPRESSIVA PROBLEM?

Företagen brukar förneka att deras läkemedel kan orsaka problem. Nyckelordet här är "orsaka". En taktik som företagen tar till är att vidhålla att ingen medicin orsakar ett problem om inte en klinisk prövning kunnat statistiskt säkerställa att läkemedlet oftare än placebo är associerat med problemet. Men om ett företag aldrig genomför en klinisk prövning för att undersöka ett visst problem, kan de förneka ett samband i all framtid – trots övertygande evidens för att problemet uppträder i samband med behandlingsstart, försvinner när behandlingen sätts ut, och återkommer när behandlingen återinsätts.

När en händelse som t.ex. ett suicid inträffar, brukar företagen säga att deras läkemedel inte kan ha orsakat att personen tog sitt liv, och de gör det på ett sådant sätt att man får intrycket att de tror att deras medicin aldrig kan orsaka ett suicid. Ställer man en direkt fråga – kan er medicin orsaka suicid? – är de juridiskt skyldiga att svara Ja. Motsvarande äger rum när det gäller många andra biverkningar.

Företagen kan också styra frågorna till medicinska akademiker, som – till skillnad från företagen – får säga precis vad de vill, och företagen kan lita på att många av dem kommer att förneka att läkemedlen kan orsaka problem.

Slutligen, när det gäller frågor som patienter ställer om risker, från beroendeutveckling till fosterskador, föreslår ofta företaget: Prata med Din läkare. Men läkarna har bara tillgång till redan offentliggjord information som förnekar samband med problem, och de kommer att vara helt omedvetna om att företagen i många fall kan ha fastställt internt att läkemedlet visst ger upphov till problemet ifråga. Detta är ett sätt att drabba läkaren med det juridiska ansvaret för problemet.

DOKTORN - KAN MITT LÄKEMEDEL HA ORSAKAT DETTA?

Läkare som rapporterar om oönskade läkemedelseffekter gör den rätta tolkningen i 80% av fallen. Om flera läkare rapporterar samma sak, är det nästan helt säkert att läkemedlet orsakar det rapporterade problemet hos åtminstone somliga patienter.

Vi på Data Based Medicine – i samarbete med varje universitetsdepartement som är intresserad av att gå vidare med dessa frågor – litar på dina observationer tillräckligt mycket att vi avser att leta fram potentiella genetiska faktorer bakom oönskade effekter i de fall där läkarrapporterade fenotyper uppnår en tillräcklig tydlighet för att kunna dra igång dylika studier.

HUR GÅR DET ATT SÄTTA UT BEHANDLING?

Att behandla en patient med ett antidepressivt läkemedel och sedan sätta ut det är inte samma sak som att aldrig ha behandlat patienten. Antidepressiva ledsagas ofta av betydande abstinensproblem och långtidseffekter.

Beroende på vilket antidepressivt läkemedel det gäller kan upp till 50% av patienterna uppleva abstinensbesvär. Man kan ofta minimera abstinensbesvären genom att trappa ut långsamt, vilket är enklast när läkemedlet kan ges i form av oral lösning. I Sverige finns Fontex oral lösning 4mg/ml; Zoloft koncentrat till oral lösning 20mg/ml; Cipralex, orala droppar, lösning, 20mg/ml; och eventuellt kan ex tempore beredningar beställas för övriga preparat. För många patienter förefaller dock nedtrappning inte fungera.

Förloppet kan kompliceras av långtidseffekter av antidepressiva. En del människor verkar utveckla en dystymi som uppenbarar sig i samband med att de försöker avsluta behandlingen. Detta verkar inte vara att betrakta som ett abstinenstecken. En del effekter såsom dystymi, stressintolerans, eller minnessvårigheter kan kvarstå i flera år efter att behandlingen har upphört. Hos en del kan man notera en persisterande sexuell dysfunktion.

SSRI-antidepressiva kan ge en avtrubning av normala känslor - t.ex. ilska. Att avsluta behandlingen kan leda till att dessa känslor återkommer hos en individ som inte längre är van vid att hantera dem, vilket kan medföra betydande problem.

Slutligen finns en hel del data som pekar på att en del antidepressiva kan öka risken för återinsjuknande i depressiva episoder.

Om din patient har läst patientversionen av denna vägledning, kan det hända att han eller hon vill sluta ta antidepressiva på en gång. Det är dock sannolikt aldrig tillrådligt att sluta tvärt, utan nedtrappning verkar behövas för många eller för de flesta, vilket måste diskuteras med din patient och genomföras med din hjälp under noggrann övervakning. En sak som är säker är att om din patient är en äldre person som tar flera olika läkemedel, kommer en väl övervägd utsättning av några av dem sannolikt att leda till ökad förväntad livslängd samt minska risken för behov av sjukhusvård. Idealiskt bör detta skötas med din hjälp.

VILKEN RISK LÖPER MIN PATIENT ATT UTVECKLA STOCKHOLMSSYNDROMET?

Stockholmssyndromet uppträder när en människa är tillfångatagen, isolerad och i livsfara och fångvaktaren uppträder snällt. Personen identifierar sig till slut med sin kidnappare och vill hålla honom/henne på gott humör.

Vid sjukdom konfronteras individen med fara och isoleras, och läkare nuförtiden är alltmer skolade i att uppträda snällt gentemot sina patienter. Men din utbildning har inte tagit i beaktande att till och med den mest sofistikerade patienten, trots mycket allvarliga problem på grund av behandlingen, sannolikt kommer att uppge att det hela flyter på, eller i bästa fall lämna vaga antydningar om eventuella problem.

Om du aldrig har lämnat in biverkningsrapporter, även om du i övrigt är en underbar läkare, kan det hända att du själv framkallat Stockholmssyndromet.

Det finns ett ytterligare problem. En sjuk patient vill gärna räcka över vårdansvaret på en förälder som vet bäst. Doktorer vill också känna att det finns någon därute som ser efter dem. De tror att tillsynsmyndigheten gör detta – men det är inte tillsynsmyndighetens uppdrag. Företagen håller flertalet läkare gisslan nuförtiden, genom de gåvor som de ger och de riktlinjer som de styr. Ingen vet hur det kommer att gå till att befria läkarna ur detta gisslandrama.

VAD FÖR SLAGS LÄKARE ÄR JAG?

På samma sätt som när det gäller vilken konsument som helst, delar företagen in läkare i typer.

De Storlagna är de läkare som skriver ut det allra senaste läkemedlet, på nyaste indikationen, ofta i de högsta doserna, eller i kombinationer, ofta innan många av deras kollegor har börjat använda läkemedlet. För dessa läkare kommer försäljningsargumenten att handla om medicinsk heroism.

Experimentlystna Skeptiker är de läkare som kanske skulle testa något nytt men som gör det på ett trevande sätt. För dessa läkare kommer försäljningsargumenten att handla om "collaborative care", dvs samarbete i vården.

De Pedantiska är de läkare som gärna håller sig till riktlinjer och andra officiella råd. De får höra försäljningsargument baserade på riktlinjer.

Den Konservativa Majoriteten är den majoritet bland läkarna som antar att det som flertalet av deras kollegor gör sannolikt är rätt eller åtminstone säkert. De tycker om en läkemedelsbehandling som är okomplicerad. Försäljningsargumenten för dem kan handla om bekväm dosering, t.ex. 1 tablett om dagen – varvid de får tid över att ägna sig åt andra aspekter av patientens vård.

Att inte veta vilken grupp du tillhör är tillåtet – författarna till denna vägledning vet inte själva vilken grupp de tillhör – men det är något att fundera på.

KAN MIN BEDÖMNINGSFÖRMÅGA PÅ NÅGOT SÄTT VARA PÅVERKAD AV ETT MÅL SOM JAG FÖRVÄNTAS UPPNÅ I MIN TJÄNSTGÖRING?

För varje läkare som önskar erbjuda en god medicinsk vård tilltar risken för avsked i takt med att god vård alltmer systematiskt skiljer sig från officiell policy. Om du handlar i enlighet med råden i denna vägledning kommer du t.ex. att göra avsteg från ett växande antal mer eller mindre officiella riktlinjer. Men dessa dokument erbjuder påbud om sjukdomar snarare än vägledning för människor.

Vi hoppas att du vill gå samman med oss i vår strävan att handla rätt för våra patienter och att omforma yrket så att vi kan erbjuda en vård som är anpassad till människor.

Appendix

Vanliga antidepressiva i Sverige		
Aktiv substans	Marknadsförs i Sverige	Noter (tillgång, annan indikation)
Tricyklika		
amitriptylin	Tryptizol, Saroten	tillgängliga juni 2012
	Larozyl	avregistrerat
imipramine	Tofranil, Imipramin	avregistrerade
nortriptylin	Sensaval	tillgängligt juni 2012
desipramin	Pertofrin	avregistrerat
klomipramin	Anafranil inkl Retard, Klomipramin	tillgängliga juni 2012
lofepramin	Tymelit	avregistrerat
trimipramine	Surmontil	avregistrerat
Monoaminoxidashämmare (MAOI)		
phenelzin	Nardil	ev licensförskrivning
moklobemid	Aurorix	tillgängligt juni 2012
Återupptagshämmare (serotonin eller serotonin plus noradrenalin)		
citalopram	Cipramil, Citalopram	tillgängliga juni 2012
escitalopram	Cipralext, Entact, Escitalpram,	tillgängliga juni 2012, somliga har
	Esertia, Premalex, Prilect, Seroplex	andra eller tilläggsindikationer
fluvoxamin	Fevarin	tillgängligt juni 2012
fluoxetin	Fontex, Fluoxetin	tillgängliga juni 2012
paroxetin	Seroxat, Paroxetin, Paroxiflex	tillgängliga juni 2012
sertraline	Zoloft, Sertralin, Sertrone, Orlan	tillgängliga juni 2012
venlafaxin	Efexor, Venlafaxin, Venlafaxine	tillgängliga juni 2012

duloxetine	Cymbalta	tillgängligt juni 2012
	Yentreve	kvinnlig ansträngningsinkontinens
	Ariclaim	smärtsam diabetesneuropati
Övriga antidepressiva läkemedel		
bupropion	Voxra, Wellbutrin	eg. depression, tillgängliga juni 2012
	Zyban, Bupropion	rökavvänjning
maprotilin	Ludiomil, Maprotilin	tillgängliga juni 2012
mirtazapin	Remeron, Mirtazapin, Mirtin	tillgängliga juni 2012
L-tryptophan	Tryptophan APL oralt pulver	tillgängligt juni 2012
reboxetin	Edronax/Davedax	tillgängliga juni 2012
trazodon		ev licensförskrivning
agomelatin	Valdoxan, Thymanax	tillgängliga juni 2012

¹ Healy D (2004). Let Them Eat Prozac. New York University Press, New York; Healy D (2012) Pharmageddon. University of California Press, Berkeley.

² Turner EH, Matthews AM et al (2008). Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. N Engl J Med 358, 252-260.

³ Healy D (2012). Pharmageddon. U of California Press, Berkeley

⁴ Jefferson R, Doshi P et al (2011). Ensuring safe and effective drugs: who can do what it takes? BMJ 342, 148-151.

⁵ Unpublished data – communication from FDA.