

Bruken av antidepressiva- en problematisering.

Arne Vaaler

Eventuelle bindinger:

- 1: Vårt felles forskningsnettverk BRAIN-Norway mottok støtte i etablering fra GSK, Norge.
- 2: Ikke honorert foreleser ved industrisponset symposium ECNP 2014 (Ferrer).

Hovedkonklusjoner / innhold

Antidepressive legemidler (AD) er mindre effektive enn det omfattende forbruket skulle tilsi. Dette viser nye data.

Preparatene er beheftet med bivirkninger som tilsier større forsiktighet i forskrivningen.

Vaaler&Fasmer. Tidsskr Nor Legeforen 2013

Hvorfor dette tema?

- Erfaring fra psykiatrisk akuttavdeling.
- Tema lite påaktet.
- Norsk behandlingsveileder har ikke prioritert temaet nok.
- Det er en utvikling nasjonalt og internasjonalt som norske helsearbeidere med fordel kan vite noe om.
- Legemiddelindustriens påvirkning på norsk og internasjonal psykiatrisk praksis.

Tidsskr Nor Legefor 2013. Hovedkonklusjoner.

AD kan redusere symptomer ved depresjon, men de kan også ha en utilfredsstillende effekt eller medføre alvorlig forverring.

*Fava GA. The intellectual crisis of psychiatric research.
Psychother Psychosom 2006; 75(4): 202-8.*

Kunnskap om effekter og alvorlige bivirkninger av preparatene bør ha konsekvenser for forskrivningspraksis.

Forbruk

- AD er blant de mest forskrevne medikamenter på verdensbasis. Stigende forbruk i en rekke land, for eks UK.
- Forbruket i Norge er høyt og stigende.
- AD finnes i en rekke hovedtyper. Det følgende er i prinsippet dekkende for alle typer, men de fleste referanser henviser til SSRI og SNRI.
- Disse er i store trekk likeverdige når det gjelder grad og type av bivirkninger.

Spence. Are antidepressants overprescribed? Yes. BMJ 2013;346.

Schatzberg AF. Safety and tolerability of antidepressants: weighing the impact on treatment decisions. J Clin Psychiatry 2007; 68

Effekter av AD

Det er publisert hundrevis av klinisk randomiserte studier som gir statistisk signifikante resultater til fordel for AD.

Ioannidis JP. Effectiveness of antidepressants: an evidence myth constructed from a thousand randomized trials?

Philos Ethics Humanit Med 2008; 3

Studiene har i varierende grad svakheter i design, inklusjonskriterier, effektmål, studiepopulasjoner, oppfølgingstid, dataregistrering, bruk av statistikk, rapportering og publisering.

- *Ghaemi SN. Statistics and epidemiology in mental health. Measuring truth and uncertainty. New York: Cambridge University Press, 2009*
- *Healy. Let them eat prozac. New York Univ. Press 2004.*
- *Gøtzsche. Deadly medicines and organised crime. How big pharma has corrupted healthcare. Radcliffe publ 2013.*

Nye meta-analyser tilsier at AD er mindre effektive enn tidligere antatt og det omfattende forbruket skulle tilsì.

Nye meta-analyser.

Turner og medarbeidere har påvist en betydelig seleksjonsbias til fordel for studier hvor AD har kommet positivt ut sammenlignet med placebo. Studier med ufordelaktige resultater for preparatene har tendens til å forbli upubliserte.

Turner et al. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. N Engl J Med 2008; 358(3)

Sammenlignet med placebo fant Kirsch og medarbeidere en effekt til fordel for AD bare for de mest syke pasientene. I denne populasjon var hovedforskjellen mindre effekt av placebo

Kirsch 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

Fournier og medarbeidere fant at AD sammenlignet med placebo hadde liten effekt for pasienter med lette eller moderate depresjoner, men for pasienter med meget alvorlige depresjoner var effekten betydelig.

Fournier et al. Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis. JAMA 2010; 303(1): 47-53.

Gibbons et al. Benefits from antidepressants: synthesis of 6-week patient-level outcomes from double-blind placebo-controlled randomized trials of fluoxetine and venlafaxine.

Arch Gen Psychiatry 2012; 69.

Conclusion:

«The results do not support previous findings that ADs show little benefit except for severe depression. The ADs fluoxetine and venlafaxine are efficacious for MDD in all age groups...»

«These conclusions are unsound».

«The data are contaminated..»

«These selected data sets, mostly from commercial trials..»

«These deeply flawed reports...»

Carroll. JAMA Psych 2013.

«..the rate of suicidality while receiving the drug is 5.33 % compared with 2.35 % while receiving placebo, a RR of 2.27».

Spielmans et al. JAMA Psych

2013.

Bivirkninger av AD

Randomiserte kliniske studier av AD har vært styrt av legemiddelfirmaer og designet for å vise korttidseffekt og ikke sikkerhet brukt over lang tid.

Friedman & Leon. Expanding the black box - depression, antidepressants, and the risk of suicide. N Engl J Med 2007; 356(23)

Det har ikke vært mye oppmerksomhet på å avdekke bivirkninger og skader av preparatene.

Ioannidis. Philos Ethics Humanit Med 2008; 3: 14.

Det er en ubalanse mellom vektlegging av positive og negative effekter.

Papanikolaou et al. Safety reporting in randomized trials of mental health interventions. Am J Psychiatry 2004; 161(9): 1692-7.

En rekke alvorlige bivirkninger i kliniske studier er enten ikke rapportert eller feilaktig rapportert .

Healy & Aldred. Antidepressant drug use & the risk of suicide. Int Rev Psychiatry 2005; 17(3): 163-72.

”Black-box warning”

Fra 2004 har de amerikanske legemiddelmyndighetene (FDA) publisert flere sikkerhetsadvarsler om mulig økt suicidal intensjon ved bruk av AD hos barn, ungdom og unge voksne.

Friedman & Leon. N Engl J Med 2007; 356

Alle slike preparater skal siden 2007 ha en såkalt ”svart-boks advarsel” (”black-box warning”) som informerer om økt fare for suicidale symptomer.

Denne problemstillingen ble reist allerede i 1958.

Healy & Aldred. Antidepressant drug use & the risk of suicide. Int Rev Psychiatry 2005; 17(3): 163-72

SSRI-indusert suicidal intensjon som klasseeffekt av antidepressive legemidler har vært kjent fra tidlig i 1990-årene.

Lane. SSRI-induced extrapyramidal side-effects and akathisia: implications for treatment. J Psychopharmacol 1998; 12(2)

Suicidal intensjon.

En nylig publisert norsk studie blant pasienter med bipolar lidelse viste at suicidforsøk i sykehistorie er assosiert med tidligere bruk av AD.

Finseth et al. Risk factors related to life-time suicide attempts in acutely admitted bipolar disorder in-patients. Bipolar Disord 2012; 14(7): 727-34.

Hvorvidt slike preparater totalt sett øker antall suicid hos unge og voksne må fortsatt sies å være uavklart.

Balon. Selective serotonin reuptake inhibitors and suicide: is the evidence, as with beauty, in the eye of the beholder? Psychother Psychosom 2003; 72(6): 293-9.

Healy & Aldred fant i sin oversiktsartikkel at risiko for suicid ved behandling med AD er 2-3 ganger så høy sammenlignet med placebo.

Healy & Aldred. Antidepressant drug use & the risk of suicide. Int Rev Psychiatry 2005; 17(3): 163-72

Årsaker til forøket suicidal intensjon

Årsaken til forøket suicidal intensjon ved bruk av AD er ikke sikkert påvist, men en rekke forfattere antyder en relasjon til spesifikke undergrupper og en assosiasjon mellom medikament- induert psykomotorisk agitasjon, "tankekjør" og suicidal atferd.

Benazzi . Suicidal ideation and depressive mixed states. Psychother Psychosom 2005; 74(1): 61-2

I likhet med antipsykotika kan antidepressive legemidler gi akatisi.

Hansen. A critical review of akathisia, and its possible association with suicidal behaviour. Hum Psychopharmacol 2001; 16(7): 495-505

Flere studier viser at intense, gjerne kortvarige affektive tilstander preget av desperasjon, angst, agitasjon og sinne gir kriser med høy risiko for suicidal atferd.

Hendin et al. The role of intense affective states in signaling a suicide crisis. J Nerv Ment Dis 2007; 195(5): 363-8

Agitasjon, angst, suicidal intensjon og AD.

En rekke svært sucidale 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 utskrivelse

Busch et al. Clinical correlates of inpatient suicide. J Clin Psychiatry 2003; 64(1): 14-9

AD har en rekke psykoaktive effekter og bivirkninger spesielt de første dager etter behandlingsstart eller doseendring.

Goldsmith & Moncrieff. The psychoactive effects of antidepressants and their association with suicidality. Curr Drug Saf 2011; 6(2): 115-21

Noen pasienter får paradokse effekter, inkludert forsterkning av depressive symptomer.

En studie fra USA viste at rundt 8 % av innleggelser i et psykiatrisk sykehus hadde som årsak mani eller psykose induisert av AD.

Preda et al. Antidepressant-associated mania and psychosis resulting in psychiatric admissions. J Clin Psychiatry 2001; 62(1): 30-3

Vold mot andre.

Legemiddelinformasjon om ulike medikamenter gir relativt hyppig advarsler om atferdsendring med mulighet for vold mot andre. De fleste AD har hatt en slik informasjon.

Data fra meldesystemet for legemiddelbivirkninger i USA.

Moore. Prescription drugs associated with reports of violence towards others. PLoS One 2010; 5(12): e15337.

Vold mot andre er assosiert med få legemidler. AD med serotonerge effekter hadde den sterkeste assosiasjon til slike voldelige hendelser.

Toleranseutvikling

AD kan gi toleranseutvikling. Dette viser seg først og fremst ved seponering.

Chouinard & Chouinard . 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(2): 69-77

De fleste symptomer er relativt kortvarige.

Kroniske, tardive former etter langtidsbruk av AD på samme måte som tardive dyskinesier etter dopaminblokkade beskrevet.

El-Mallakh & Briscoe. Studies of long-term use of antidepressants: how should the data from them be interpreted? CNS Drugs 2012; 26(2): 97-109.

Pasientene har gjerne innledningsvis en positiv effekt av medikamentet. Etter hvert tapes denne effekten og kroniske, terapieresistente tilstander utvikles.

Propaganda.

Det er mange holdepunkter for å anta at det er et overforbruk av AD 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 Chomsky's beskrivelser av propaganda og dets virkemidler.

Chomsky N. Media Control: The Spectacular Achievements of Propaganda. New York: Seven Stories Press, 1997.

Hva mangler?

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 forskrivingspraksis.

AD 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.

«AD prescriptions in the UK jumped by 9.6 % in 2011..»

«But even questioning current care is considered «stigmatizing» towards mental illness and «populist» anti-medicine rhetoric».

«Before we continue with this policy the psychiatric community must produce evidence of benefit».

Spence. BMJ 2013:346.

Når må vi være forsiktige?

Pasienter med bipolar depresjon bør ikke ha AD, i alle fall ikke uten samtidig bruk av stemningsstabiliserende medikasjon.

Hos pasienter med depresjoner ledsaget av agitasjon, betydelig angst eller desperasjon bør behandling med AD gjennomføres med stor forsiktighet, særlig som monoterapi. Hvis slike symptomer dukker opp under behandling med AD, må behandlingen straks revurderes.

Busch et al. Clinical correlates of inpatient suicide. J Clin Psychiatry 2003; 64(1): 14-9.

Sani et al. Psych Clin Neurosci 2011;65.

Koukopoulos et al. Acta Psychiatr Scand 2007;115.

Serumkonsentrasjoner.

Dosering og serumkonsentrasjoner av AD er påfallende lite påaktet. Høye doseringer er hyppig.

Medawar & Herxheimer A. International Journal of Risk & Safety in Medicine 2003; 16: 15

Det er indikasjoner på at noen preparater har antikonvulsive effekter i lav dosering og prokonvulsive effekter i høyere dosering.

Kondziella et al. J Neurochem 2007; 103(6)

Det er også data som tyder på at noen AD har et "terapeutisk vindu" som tilsier at preparatene har ingen eller uønskede effekter under og over et visst doseringsintervall.

Fava & Offidani. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2011; 35(7)

Seponering.

- AD 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 AD etter mer enn 6 måneders behandling er ikke vitenskapelig dokumentert.

El-Mallakh & Briscoe. CNS Drugs 2012; 26(2): 97-109.

- 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 AD ved nedtrapning.

Chouinard & Chouinard. Psychother Psychosom 2008; 77(2)

«Langtidsbruk» av AD.

- *«Langtidsstudier viser færre tilbakefall hvis man fortsetter med AD enn hvis man seponerer. NNT er anslått til 5 i forhold til placebo».*

Malt. Tidsskr Nor Lægefor 2013.

- *Færre tilbakefall blant de som fortsetter med AD sammenlignet med pas som bytter ut aktivt medikament med placebo.*
- *Forskjellen begrenset til de første seks mnd. Deretter ingen forskjell.*
- *Data tyder på at de rapporterte positive resultater til fordel for langtidsbruk av AD for en stor del skyldes primær toleranseutvikling og abstinens etter seponering i gruppen av pasienter som bytter til placebo.*
- *Lengre eksponering for antidepressive legemidler forut for randomisering til placebo gir økt risiko for tilbakefall .*

El-Mallakh&Briscoe. CNS Drugs 2012;26.

Viguera et al. Harv Rev Psychiatry 1998;5.

Oppstart av AD terapi.

- Pasientene som behandles med AD må følges nøye opp etter behandlingsstart, ettersom de fleste alvorlige hendelser kommer de første 12 uker av behandlingen.

Valenstein et al. Higher-risk periods for suicide among VA patients receiving depression treatment: prioritizing suicide prevention efforts. J Affect Disord 2009; 112(1-3): 50-8

- Fast, individuell og hyppig oppfølging og kontroll er helt nødvendig.

Busch et al. Psychiatric Services 2010;61

- Hvis effekt av AD med hensyn til symptomscore:
Se etter "blunted affects" ..restsymptomer og redusert livskvalitet hos deprimerte pasienter som er vurdert å ha klinisk effekt av AD. Nye data tyder på at dette er et betydelig klinisk problem med opptil 60 % av pasientene beskrevet med slik tilstand.

Kurian et al. Expert Rev Neurother 2009;9(7)

Price et al. Br J Psychiatry 2009;195).

Agitasjon og psykiatriske «emergency» enheter.

Hva er det forskningen IKKE har brydd seg om....

Agiterte depresjoner.

Innlagte pas med depressiv episode (n=ca. 850). Fulgt prospektivt under og etter innleggelse.

- 49 % tidligere suicidforsøk.
- 39 % henvist for suicidal intensjon.
- 78 % benektet suicidal intensjon i deres siste samtale om temaet.
- **79 % fylte kriterier for alvorlig / ekstrem angst og/eller agitasjon.**
- Standard risiko vurderinger og forsiktighetsregler brukt var av begrenset verdi for å forhindre suicid.
- **Tillegg av alvorlighetsgrad av angst og agitasjon til vår risikovurdering kan hjelpe oss å identifisere pasienter med umiddelbare risiko og indikere effektive intervensjoner.**
- «Effektiv anxiolytisk medikasjon så godt som ikke brukt».

Fawcett et al. Am J Psychiatry 1987;144.

Busch et al. J Clin Psychiatry 2003; 64

Depresjoner, suicid, agitasjon og kunnskapsbasen.

- *Fire prospektive studier. Tre har agitasjon som funn. Siste studie var gjennomført og finansiert av industri...studie antidepressivum.*
- *Retrospektive studier fokuserer på andre typer fenomen enn prospektive.*
- *Det er sannsynlig økt suicidrate ved bruk av antidepressiva...kontroversielt*
- *Pasienter med alvorlig angst og agitasjon trenger spesifikk behandling. Det er «politisk bestemt» at benzo er fy.*
- *Fawcett et al publiserte 1987 – 2003. F.K. Goodwin anbefalte 2003 å spesifikt og offensivt behandle angst og agitasjon.*

Goodwin. J Clin Psychiatry 2003; 64.
- *Hvis noe har skjedd i US...det motsatte.*

Jan Fawcett. Pers kom. 2014.

Hvorfor er det slik?

- *Hvem startet denne «svartmaling» av benzo?*
- *To tanker i hodet samtidig...korttidsbruk vs langtidsbruk.*

Prinsipielt likt de fleste andre preparater...

- **«What is especially misleading?»**

«Absence of suicidal ideation».

«What is preventive interventions?»

«Again, some rather shocking surprise here. A time-honored routine inpatient procedure – 15- minute checks – fell tragically short; half of those who committed suicide did it while under this heightened surveillance.

No-harm contracts were not much better».

Goodwin. J Clin Psychiatry 2003; 64.

«Den suicidale prosess».

Studie i populasjon av pas etter suicidforsøk.
Data innhentet < 3 døgn etter forsøket. N=82.
(105 mulige).

39 (47,6 %) mindre enn ti minutter for hele den
suicidale prosess.

61 (74,4 %) «decision-making period» mindre enn ti
minutter.

Deisenhammer et al. J Clin Psychiatry 2009.

- «Akuttpsykiatrisk forskningsseminar» 2015. Jørstad
et al.

Kvalitative data. Analoge funn.

Genetikk.

Flere studier indikerer at forverring av depresjon ved bruk av AD er genetisk assosiert.

«Genome-wide association study of antidepressant treatment-emergent suicidal ideation»

Menke et al. Neuropsychopharmacology 2012.

Emergence of suicidal thoughts during hospitalization without suicidal thoughts at admission using suicide item 3 Hamilton Depression Rating Scale.

Hei Arne!

Nå kan du oppdatere forelesningen din om antidepressiva om at det faktisk er kommet en gentest for suicidalitet. Testen er basert på artikkelen vi allerede kjenner om genvarianter assosiert med AD-indusert suicidalitet. Her er linken:

<http://www.technologyreview.com/news/530121/could-a-genetic-test-predict-the-risk-for-suicide/>

Per Ivar Finseth

Fremtidig utvikling.

- *Det skjer en del i genetikk-feltet.*
- *Ny inndeling av depresjoner...dimensjoner. Nytt satsningsområde for NIMH.*
- *DSM-5 kritisert før den er innført.*
- *Det skjer noe i industri. Muligens mindre lett å slippe unna etter hvert.*

Chronic antidepressant treatment accelerates kindling epileptogenesis in rats.

Cardamone et al. Neurobiology of disease 2014;63.

Object: SSRI may reduce seizure frequency and intensity in patients with comorbid epilepsy/depression. No studies have investigated the effects of SSRI's on epileptogenesis, the neurobiological process underlying the development of the epileptic state.

Method: Effect of continuous infusion of fluoxetine vs vehicle control on amygdala kindling in adult male Wistar rats. Seizure threshold and kindling rates between SSRI treated rats and controls. Study repeated with citalopram.

Results: Treatment with fluoxetine or citalopram significantly accelerated kindling epileptogenesis, as evidenced by fewer stimulations to reach Class 5 seizures. No differences in seizure threshold.

Conclusion: The rate of epileptogenesis in rats is enhanced by chronic treatment with SSRI's. This could potentially have implications regarding the effect of SSRI's on the development or progression of human epilepsy.

Cardamone et al. Br J Pharmacology 2013;168.

The 25th anniversary of the launch of Prozac gives pause for thought: where did we go wrong?

Shorter. Br J Psychiatry 2014;204, 331-2.

Summary:

«The creation, in DSM-3, of the category «major depression» can be linked to the launch, and success of Prozac. The consequences of creating this broad diagnostic category are of concern in relation to the treatment of individuals with a diverse variety of depressive disorders».

«Washinton City full of Prozac», New York Times 1994.

Reasons for Prozac's success.

- What is going on here?
- How do we account for this success?

«It was partially a result of relentless marketing, undertaken with an intensity not hitherto seen in pharmaceuticals».

«Another part of the story is the public's attachment to «science» and its willingness to be seduced by products for which an evident scientific basis could be argued. The claim that the superiority of one's product rests on scientific doctrines about the inhibition of neurotransmitter uptake, condensed into the marvellous acronym «SSRI», conferred an enormous marketplace advantage».

«In retrospect, much of the science is trivial».

Consequences for the treatment of depression.

In retrospect, what have been the result of the Prozac vogue for medical practice and drug development? They are, on the whole, quite negative.

1: «Virtually all previous psychoactive mood agents – I loathe the term «antidepressants» - have been forgotten, ... No one today can remember the names of agents in the 1980s that had considerable effectiveness; maprotiline, nomifensine, the whole row of benzodiazepines, the MAOIs...;all forgotten».

2: «»Major depression» has been cast in concrete as a diagnosis, and has been carried over into DSM-5. This is a nosological disaster because the diagnosis is quite heterogeneous».

3: «Drug discovery in the mood area has virtually come to an end. The companies all wish to capture «the next Prozac», and concentrate their discovery efforts on «antidepressants». ..they have , in 30 years of striving, come up with very little because «major depression» does not exist as a diagnostic entity...»

Antidepressiva er bra for noen!

- - *De som har sett effekten av phenelzine (Nardil) blir overbevist at ADs er effektive hos noen.*
- - *Hvem, hva, hvilken dose, hvor lenge...*
- - *Hyppig oppfølging ved oppstart og doseøkning..*
- - *Bipolar 1 – 2 – spekter? Med/uten stemningsstabiliserende...*
- - *Langtidsbehandling?*
- - *Er det noen som heter «ordentlig antidepressiv behandling»? Å så fall hva?
Kombinasjonsbehandling?*