

effekt. Frågan är bara vad som är rätt användning. Om vi är eniga om att preparaten representerar ett värdefullt tillskott i behandlingsarsenalen vid vissa depressiva och ångestpräglade tillstånd, men att det också föreligger en överanvändning och felanvändning, måste vi fråga oss: Är detta ett problem eller inte? Här kanske våra åsikter går isär.

Jag ser i huvudsak tre argument för att vi bör oroas:

1. En snabb/slarvig förskrivningskultur får bevisligen kontraproduktiva effekter. Patienter som känner sig dåligt förstådda eller bemötta får minskad motivation att sköta medicineringen och komma till återbesök. Om patienterna inte är välinformerade leder biverkningarna också till att de snabbare ger upp behandlingsförsöket.

2. Patienter som skulle ha avsevärd hjälp av psykoterapeutiskt samtal med en utbildad person bromsas från att komma till sådan hjälp. Enligt en stor skotsk allmänläkarstudie [2] uppfattade

sig depressiva kvinnliga patienter som slumpats till samtal hos psykoterapeutiskt erfarna »social workers« som mera hjälpta än de som fick antidepressiv behandling respektive specialistpsykotera- pi. Motsvarande goda erfarenheter med vårdcentralansknutna psykologer har upprepade gånger rapporterats från vårt land. Men initiativen avbryts beroende på att man kortsiktigt jagar kostnader, liksom på att balansen i informationen för läkarna om farmakologiska kontra psykologiska behandlingsmetoder är så skärande sned. Det vore klart kostnadseffektivt att anställa terapeuter vid vårdcentraler om man betänker att tjugo 6-månadersbehandlingar med Cipramil motsvarar månadskostnaden för en sådan terapeut. Men vårdcentralerna står inte för apotekskostnaden.

3. Slutligen har vi den inte oväsentliga iakttagelsen att ett fysiskt beroende förefaller utvecklas för en del patienter som står på antidepressiva en längre tid. Receptorpåverkande preparat medför en

motaktivitet från receptorn som kan märkas i en sk rebound-effekt vid snabb utsättning av preparatet. När och för vilka patienter det sker vet vi ännu för lite om. Då de slutar får de symtom som påminner om besvären de ursprungligen sökte för. Svårigheten kan hanteras, men man måste vara medveten om den, annars kan man tro att patienten behöver antidepressiva för all framtid. Rekommendation om livslång behandling ges idag alltför ofta utan att något seriöst försök till utsättning skett och utan professionell psykosocial problemanalys och behandling. Det är ett stort ingrepp i patientens liv som då har skett.

Antidepressiva och cytostatika

Göran Isacsson [3] citerar min undersökning i Läkartidningen [4] där jag visade att den allmänna minskningen i självmord inte motsvarades av en större minskning i de landsting där förskrivningen av antidepressiva var hög. Jag påstod inte att det var ett bevis för att me-

Psykoteraپی har minst lika god effekt som antidepressiva

Göran Isacsson väljer att referera en enda av de tio- eller hundratals studier som jämfört psykoteraپی och antidepressiva. Välgjorda studier visar dock generellt att psykoteraپی en gång per vecka, och antidepressiva kombinerat med möten med läkare varje vecka, är lika effektiva vid depression. Historiskt är kraftiga svängningar i självmordstal regel och inte undantag. Vad som orsakar svängningarna vet vi inte, men en teori är att de hör ihop med förändringar på makronivå i samhället. Det kan nog vara klokare att erkänna att vårt vetande har sina gränser än att dra slutsatser utan tillräcklig empirisk grund.

PETER ANKARBERG
leg psykolog, leg psykoteraپیut,
Samtalscentrum Unga Vuxna, Nyköping
Peter.Ankarberg@nln.dll.se

■ I Läkartidningen 18/2003 (sidan 1649) publicerades mina invändningar mot Göran Isacssons påstående [1] att man bör utgå från att det är den ökade användningen av antidepressiva läkemedel som är orsaken till den sjunkande självmordsfrekvensen i Sverige. Mot bakgrund av resultaten från två stora metaanalyser av kontrollerade studier där sammantaget över 30 000 deprimerade patienter slumpvis fått antingen antidepressiva eller placebo menade jag att Isacssons påstående saknar vetenskapligt stöd. I samma nummer av Läkartid-

ningen (sidan 1650) publicerades Isacssons svar på min artikel.

Har antidepressiva specifik effekt?

Isacsson inleder sitt svar med att konstatera att det sedan de första studierna av imipramin under 1950-talet varit en vetenskaplig och klinisk självklarhet att antidepressiva har en kliniskt relevant effekt. Som framgår av min tidigare artikel är jag överens med honom om detta under förutsättning att medicineringen kombineras med veckovisa möten med läkare.

Problemet är att även placebo har en kliniskt relevant effekt under dessa förutsättningar och att skillnaden mellan antidepressiva och placebo är kliniskt försumbar. Detta är känt i den veten-

skapliga litteraturen åtminstone sedan 1970-talet [2].

Isacsson undviker helt att diskutera den centrala frågan, nämligen huruvida antidepressiva har en kliniskt signifikant specifik antidepressiv effekt. Det vill säga: Har antidepressiva en signifikant effekt oberoende och utöver den effekt som kvaliteten på det mänskliga mötet mellan läkare och patient och placeboeffekten ger? Sammantaget har jag svårt att finna stöd i den vetenskapliga litteraturen för att så skulle vara fallet.

Refererar endast en av många studier

Isacsson väljer sedan att referera en av tio- eller hundratals studier som jämfört psykoteraپی och antidepressiva och drar slutsatsen att antidepressiva är effektivare. Välgjorda studier visar dock generellt att psykoteraپی en gång per vecka och antidepressiva kombinerat med möten med läkare varje vecka är lika effektiva vid depression [3, 4]. Isacssons påstående att man i klinisk praxis vanligen anser att en kombination av antidepressiva och kognitiv beteendeterapi är det bästa är svårt för mig att bedöma då jag inte känner till var någonstans han menar att detta är praxis. Det är dock klart att en sådan praxis saknar vetenskapligt stöd.

Kognitiv beteendeterapi och interpersonell psykoteraپی visar sammantaget lika goda effekter vid depression [3,

ANNONS

ANNONS

ANNONS

ANNONS

dicinerna är verkningslösa. Däremot menade jag att förhållandet faktiskt ger anledning till eftertanke.

Isacson jämför med förskrivningen av cytostatika mot cancer: »Ingen skulle ta eventuella fynd om hög cytostatikaförskrivning i sjukvårdsområden med hög cancermorbidity som belägg för cytostatikas ineffektivitet.« Naturligtvis inte. Cytostatika är en behandling som ingalunda avser att minska cancerincidensen utan dödligheten i cancer. Om cancerdödligheten inte svarade mot sjukvårdsområdenas användning av cytostatika skulle vi ha anledning till reflektion, eller hur?

Brist på respekt

I fallet med cytostatika har vi dessutom en noggrann utvärdering av varje enskild patients behov innan behandlingen sätts in. Den skulle aldrig överlätas till en icke-specialist. Det är just den respekten för problemens art som vi saknar i synen på behandlingen med antide-

pressiva. Självt vill jag träffa en för mig okänd deprimerad patient minst två gånger i nära följd för att kunna känna mig någorlunda trygg med att jag förstår problemens art och grad – oberoende av om jag ger antidepressiva eller inte.

Verkligheten för allmänläkaren är tjugo eller möjligen trettio minuter per patient och i bästa fall återbesök om en månad. Jag vet vilken vända många allmänläkare erfar av att svika både sin övertygelse och sin patient då de i princip bara följer en kort symtomskala innan det så behändigt förtryckta receptblocket kommer till användning.

Måste kräva oberoende utbildning

Än har vi alltså inget gott svar på frågan om i vilken utsträckning dagens lösliga användning av SSRI-preparat sänker självmordstalet. I väntan på det måste vi läkare av våra huvudmän kräva en från läkemedelsindustrin helt fristående utbildning om diagnostik och behandling av »vardagens« psykiska ohälsa – både

4]. och det finns inget klart stöd för att en kombination av antidepressiva och psykoterapi skulle ge bättre effekt än enbart psykoterapi [3]. Här kan tilläggas att psykoterapi, till skillnad från antidepressiva, visat sig förbättra förmågan att hantera mellanmänniska relationer både för deprimerade patienter [5] och för patienter med diagnosen borderline personlighetsstörning [6]. Detta är troligen av stort värde för att förebygga självmord, eftersom man vid psykologiska obduktioner efter självmord finner att de som tar sitt eget liv förutom depression också har påtagliga svårigheter i sina mellanmänniska relationer och ofta har någon personlighetsstörningsdiagnos [7-9].

Resultat som motsäger tesen

Isacson menar att författarna till de av mig refererade metaanalyserna [10, 11] inte anser att deras resultat kan tolkas som att antidepressiva inte förebygger självmord. Detta är inte alldeles sant för [11], där författarna menar att de långtidsstudier som ingått i deras analys kan generaliseras till patienter med egentlig depression i allmänhet. De konstaterar sedan att de inte funnit någon ökad risk för självmord bland de placebobehandlade och att det därför inte finns skäl att upphöra med långtidsstudier där antidepressiva jämförs med placebo. Här kan tilläggas att författarna av en av meta-

analyserna [10] publicerat en ny metaanalys i april 2003 [12]. I denna ingick 48 277 deprimerade patienter, och i likhet med resultaten från den tidigare metaanalysen [10] var självmord vanligare bland patienter som fick antidepressiva än bland dem som fick placebo.

Isacson skriver att suicidala patienter är exkluderade från kliniska prövningar, vilket stämmer. Min fråga blir dock hur man trots att det inte finns kontrollerade studier gjorda på suicidala patienter ändå kan hävda att antidepressiva hjälper just dessa patienter – framför allt mot bakgrund av att någon självmordsförebyggande effekt inte har visats för deprimerade patienter i allmänhet.

Acceptera att vi inte vet

Isacson avslutar med att säga att den 30-procentiga nedgången av självmord i Sverige måste ha en orsak, och han påpekar att jag inte föreslår något alternativ till antidepressiva. En historisk tillbakablick visar dock att kraftiga svängningar i självmordstal är regel och inte undantag. Lika kraftiga nedgångar som den vi nu upplever i Sverige förekom till exempel i både Australien [13] och England och Wales [14] under 1930- och 40-talen samt i England och Wales från mitten av 1960-talet till mitten av 1970-talet [15]. Vad som orsakar dessa svängningar vet vi inte, men en teori är att de hör

psykosocialt och farmakologiskt, bättre tillgång på psykoterapeuter på vårdcentraler och att Landstingsförbundet tar initiativ till att analysera kostnadseffektiviteten av större tillgång till samtalsbehandling på vårdcentralerna.

Referenser

- 1 van Praag HM. Why has the antidepressant era not shown a significant drop in suicide rates? *Crisis* 2002;23:77-82.
- 2 Scott AIF, Freeman CPL. Edinburgh primary care depression study. *BMJ* 1992; 304: 883-7.
- 3 Isacson G. Replik: Minskningen måste ha andra orsaker. *Läkartidningen* 2003;100: 1651-2.
- 4 Cullberg J. Självmord och SSRI-preparat. Antidepressiva utan samtal kan göra mera skada än nytta. *Läkartidningen* 1997;94: 1409-11.

ihop med förändringar på makronivå i samhället [14]. För egen del tänker jag att det nog kan vara klokare att erkänna att vårt vetande har sina gränser än att dra slutsatser utan tillräcklig empirisk grund.

Referenser

1. Isacson G: Prevention av självmord har räddat 2500 liv på tio år. *Läkartidningen* 2003; 100:1160-1.
2. Moncrieff J. The antidepressant debate. *Br J Psychiatry* 2002;180:193-4.
3. Persons JB, Thase ME, Crits-Christoph P. The role of psychotherapy in the treatment of depression: Review of two practice guidelines. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53: 283-90.
4. Elkin I, Shea MT, Watkins JT, Imber SD, Sotsky SM, Collins JF, et al. National Institute of Mental Health treatment of depression collaborative research program: General effectiveness of treatments. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:971-82.
5. Blatt SJ, Zuroff DC, Bondi CM, Sanislow CA. Short- and long-term effects of medication and psychotherapy in the brief treatment of depression: Further analyses of data from the NIMH TDCRP. *Psychotherapy Research* 2002;10:215-34.
6. Bateman AMA, Fonagy P. Treatment of borderline personality disorder with psychoanalytically oriented partial hospitalisation: An 18-month follow-up. *Am J Psychiatry* 2001;158:36-42.
7. Foster T, Gillespie K, McClelland R, Paterson C. Risk factors for suicide independent of DSM-III-R Axis I disorder: Case-

- control psychological autopsy study in Northern Ireland. *Br J Psychiatry* 1999; 175:175-79.
8. Appleby L, Cooper J, Amos T, Faragher B. Psychological autopsy study of suicides by people aged under 35. *Br J Psychiatry* 1999; 175:168-74.
 9. Cheng ATA, Chen THH, Chen CC, Jenkins R. Psychosocial and psychiatric risk factors for suicide: Case-control psychological autopsy study. *Br J Psychiatry* 2000;177:360-5.
 10. Khan A, Warner HA, Brown WA. Symptom reduction and suicide risk in patients treated with placebo in antidepressant clinical trials: An analysis of the Food and Drug

- Administration database. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:311-7.
11. Storosum JG, van Zwieten BJ, van den Brink W, Gersons B, Broekmans AW. Suicide risk in placebo-controlled studies of major depression. *Am J Psychiatry* 2001; 158:1271-5.
 12. Khan A, Khan S, Kolts R, Brown WA. Suicide rates in clinical trials of SSRIs, other antidepressants, and placebo: Analysis of FDA reports. *Am J Psychiatry* 2003;160: 790-2.
 13. Snowdon J, Hunt GE. Age, period and cohort effects on suicide rates in Australia, 1919-1999. *Acta Psychiatr Scand* 2002; 105:265-70.

14. Gunell D, Lopatzidis A, Dorling D, Wehner H, Southall H, Frankel S. Suicide and unemployment in young people: Analysis of trends in England and Wales, 1921-1995. *Br J Psychiatry* 1999;175: 263-70.
15. McClure GMG. Changes in suicide in England and Wales, 1960-1997. *Br J Psychiatry* 2000;176:64-7.

Glädjande nedgång i självmord men orsaken svår att fastställa

Den dystra sanningen är att vi sällan eller aldrig kan få riktigt säkra belägg för effektiviteten av läkemedel och andra medicinska åtgärder när det gäller bl a suicid och antidepressiva. Vi får glädja oss åt nedgången i självmord, ulcus och hjärtinfarktdöd, men vad som kan gottskrivas på sjukvårdens och läkemedlens konto kan vi bara spekulera över.

ANDERS CARLSTEN
med dr, apotekare, forskningschef,
Apoteket AB, Göteborg
anders.carlsten@apoteket.se

ARNE MELANDER
professor i läkemedelsepidemiologi,
chef för Stiftelsen NEPI, Malmö och
Stockholm
arne.melander@nepi.net

■ Göran Isacson skriver i LT 13/2003 (sidan 1160-1) under rubriken »Prevention av självmord har räddat 2 500 liv på tio år« att det aldrig kan beläggas slutgiltigt om den kraftiga nedgången i självmord skulle ha ett kausalt samband med den ökade försäljningen av antidepressiva läkemedel. Vi är de första att hålla med om detta. Kausalitet kan aldrig bevisas i epidemiologiska studier. Detta gör också att uppskattningar eller beräkningar av vilka eventuella effekter den kraftigt ökade försäljningen av antidepressiva läkemedel kan ha haft på självmordsfrekvensen ger väldigt olika resultat beroende på den metod som väljs.

Brantare nedgång på 1990-talet

Analysen försvåras dessutom av att självmordsfrekvensen i Sverige har varit nedgående sedan början av 1970-talet, långt innan SSRI började användas. Vi genomförde därför en studie [1] som med en tid-serieanalys visade att den nedåtgående trenden i fullbordade självmord bli-

vit brantare efter introduktionen av de nyare antidepressiva läkemedlen, dvs under perioden 1990-1997 jämfört med perioden 1977-1990. Vi beräknade att denna brantare nedgång kan motsvara ytterligare ca 50 sparade liv per år under perioden 1990-1997. Detta skulle, om trenden varit densamma till och med år 2000, innebära att ytterligare ca 500 liv sparats under tioårsperioden 1990-2000.

Bör studeras närmare

Det finns också anledning att penetrera det aktuella sambandet närmare, t ex vad gäller åldersfördelningen av SSRI-användningen och av självmorden. Till detta kommer att SSRI, och även de äldre antidepressiva, också förskrivs på andra indikationer än depression, men eftersom läkemedelsregistret inte innefattar uppgifter om förskrivningsorsak kan vi inte veta i vilken mån den ökande SSRI-användningen skett hos självmordsbenägna individer. En annan ofta bortglömd faktor är den minskade obduktionsfrekvensen under 1990-talet som kan innebära en underskattning av antalet självmord.

Andra exempel

Det finns även mera generella skäl att tolka data av det aktuella slaget försiktigt. En tidigare nedgång i mortaliteten vid tuberkulos som delvis sammanföll med användningen av tuberkulostatiska läkemedel torde snarare ha varit betingad av förbättrade bostads- och närings-

villkor i befolkningen än av läkemedlen. Nedgången sågs även i USA, där man aldrig accepterat BCG-vaccinationen, så inte heller den kanske bidrog så mycket.

Vi vill också påminna om att nedgången i ulcus duodeni började långt före introduktionen av H₂-blockerare och protonpumpshämmare. Sannolikt är nedgången en följd av bättre födohygien, som minskade prevalensen av infektioner med *Helicobacter pylori*.

I en ännu opublicerad studie har vi visat hur hjärtinfarktmortaliteten sjunkit kraftigt i Sverige men också att detta begynte långt innan statinerna introducerats. Samtidigt kunde vi inte påvisa någon skillnad i infarktmortalitet som kunde relateras till skillnader i användningen av statiner i olika delar av landet. Men detta utesluter naturligtvis inte heller att statinerna har en gynnsam effekt.

Svårt att riktigt veta

Den dystra sanningen är att vi sällan eller aldrig kan få riktigt säkra belägg för effektiviteten av läkemedel och andra medicinska åtgärder i ovannämnda och liknande sammanhang. Vi får i stället glädja oss åt nedgången i självmord, ulcus och hjärtinfarktdöd, men vad som kan gottskrivas på sjukvårdens och läkemedlens konto kan vi bara spekulera över.

Referens

1. Carlsten A, Waern M, Ekedahl A, Ranstam J. Antidepressant medication and suicide in Sweden. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2001;10:525-30.

Replik:

Suicidprevention kräver att slutsatser dras från den okontrollerade verkligheten

Sedan andra tänkbara faktorer såsom alkohol och arbetslöshet, inklusive förändrad obduktionslag, och då inga specificerade alternativa orsaksfaktorer hävdats, anser jag att man för praktiskt bruk bör dra slutsatsen att antidepressiva är den troligaste orsaken till reduktionen av suicid. Följaktligen bör självmordspreventionen inriktas på fortsatt förbättrad behandling av depression.

GÖRAN ISACSSON
docent, överläkare, Huddinge
psykiatriska universitetskliniken,
Karolinska institutet
Goran.Isacsson@neurotec.ki.se

■ Det må vara »att det nog kan vara klokt att erkänna att vårt vetande har sina gränser än att dra slutsatser utan tillräcklig empirisk grund« som Ankarberg framhåller, och »... att vi sällan eller aldrig kan få riktigt säkra belägg ...« som Carlsten och Melander skriver. Som jag underströk i min artikel kan vi inte dra några definitiva slutsatser [1]. Det är inte möjligt att identifiera individer vars suicid förebyggts. De är inte ens kända för dem själva. Vi kan därför inte fastställa om de medicinerat med antidepressiva, och även om vi kunde skulle skeptiker som Ankarberg ändå kunna hävda att det inte säkert var medicinen som räddade livet på dem utan placeboeffekten eller ospecificerade »förändringar på makronivå i samhället«.

En placebokontrollerad klinisk prövning, designad för ändamålet, med suicid som primärt resultatmått, skulle kunna svara på frågan huruvida antidepressiva förebygger suicid, men är inte etiskt möjlig. Man kan naturligtvis slå sig till ro med dessa konstateranden och på sin höjd tillåta sig att passivt »spekulera«. Jag har dock svårt att känna mig tillfreds med denna allmänna klokskap.

Prevention av självmord är en viktig folkhälsofråga. Prevention kräver en teori för verksamheten som anger i vilken riktning resurserna ska användas. Det traditionella paradigmet är att självmord är ett så oerhört komplext fenomen att alla välmående åtgärder är anbefallna [2]. Dessa åtgärder kan oftast kategoriseras som psykosociala interventioner riktade mot individer som gjort »suicidförsök« eller har »suicidtankar«. Dessa åtgärder saknar vetenskapligt stöd, och i den mån de testats i studier har de visat sig vara verkningslösa, ofta för att de rik-

tar sig till en helt annan population än de som verkligen begår självmord [3].

Medicinskt paradig

Ett nytt »medicinskt paradig« är betydligt bättre underbyggt. Då jag skrev min avhandling 1994 [4] hade under 40 år en rad välgjorda studier visat att nästan alla som begår självmord är psykiskt sjuka (>90 procent), oftast deprimerade (>50 procent) eller alkohol-/narkotikamissbrukare (>25 procent). Mina egna studier av suicid 1970–1991 visade att dessa individer sällan var behandlade med antidepressiva (8–16 procent) [5–7].

Samtidigt var underbehandlingen av depression i Sverige påfallande, även om den ideologiskt grundade kritiken om »överanvändning« fanns redan då. Totalmängden såld antidepressiva skulle dock år 1991, optimalt fördelad, maximalt ha räckt till att behandla var femte deprimerad individ. Här fanns uppenbarligen utrymme för en rationell intervention! Under 1980–1990 hade användningen av antidepressiva läkemedel i Sverige fördubblats. En av slutsatserna i min avhandling var att detta antagligen var orsaken till antalet suicid per år hade minskat med drygt 100 fall, samt att en fem gånger större användning av antidepressiva (»alla deprimerade«) teoretiskt skulle kunna förebygga omkring 500 suicid [4]. Detta är bakgrunden till att jag, när detta under efterföljande nio år inträffar, finner det rimligt att tro på ett orsakssamband.

Förbättra behandlingen av depression

Efter att sedan ha uteslutit andra tänkbara faktorer (alkohol, arbetslöshet) inklusive specifikt svenska faktorer (förändrad obduktionslag), och då inga specificerade alternativa orsaksfaktorer hävdats, anser jag att man för praktiskt bruk bör dra slutsatsen att antidepressiva är den troligaste orsaken till reduktionen av suicid. Följaktligen bör självmordspre-

ventionen inriktas på fortsatt förbättrad behandling av depression [8]. Jag är medveten om att denna slutsats kan visa sig vara helt eller delvis fel, vilket dock vore ett öde som varje vetenskaplig slutsats riskerar.

Ett eller två antaganden?

Carlsten och Melander menar vidare att det kvantitativa resultatet är metodberoende och hänvisar till Carlstens »tidsserieanalys« som givit till resultat att 500 liv kan ha sparats under perioden 1990–2000 och inte 2 500 som jag uppskattade. Skillnaden beror av vilka antaganden man gör. Mitt antagande var att suicidtalet utan intervention skulle ha varit konstant från 1978. På grund av sin enkelhet tror jag att det är det rimligaste antagandet. Det kan dessutom ses som konservativt då trenden fram till 1980 var stigande (»osäkra fall« som brukligt inkluderade).

Carlstens och Melanders analys kräver två antaganden: 1) att minskningen av suicidtalet under 1980-talet inte hade samband med den fördubblade användningen av tricykliska antidepressiva, och 2) att denna av oklar orsak nedåtgående trend skulle fortsätta under 1990-talet. Jag uppfattar dessa två antaganden som spekulativa och tvivelaktiga – inte minst därför att de gäller just det som skulle visas, suicidutvecklingens relation till antidepressiv medicinering.

SBU-rapport

Jag avstår från att vidare kommentera Ankarbergs synpunkter rörande den antidepressiva effekten av läkemedel respektive psykoterapi eftersom detta kommer att besvaras mer välgrundat än vad jag förmår av SBU, som under 2003 förväntas publicera resultatet av sin omfattande genomgång av depressionsbehandlingars effektivitet.

Referenser

Fullständig referenslista finns på Läkartidningens hemsida: www.lakartidningen.se