

replik till johan cullberg:

Tvetydiga och svårtolkade resultat om antipsykotikas effekt på hjärnans volym

Johan Cullberg går för långt när han utifrån ett svajgt kunskapsunderlag varnar för »hjärnskadande« effekter av antipsykotisk läkemedelsbehandling. Risken är att patienter med schizofreni avstår från den för närvarande mest effektiva behandlingen.

Johan Cullberg väljer att rapportera selektivt [1] från Hos et al:s nyligen publicerade studie om cerebrala volymförändringar vid förstagsinsjuknande i schizofreni [2] utan att problematisera kring metodologi och oklarheter beträffande fyndens kliniska signifikans. Varsamhet vid tolkning av fynden framhålls däremot både av studiens författare och i den redaktionella kommentaren [2, 3].

Hos et al:s studie är en kohortstudie och identifierade förskrivning av högre doser av antipsykotiska läkemedel som en riskfaktor associerad med hjärnvolumförändringar uppmätta vid upprepade avbildningar av hjärnan under flera års tid. Den viktigaste invändningen mot studien är att dess design gör det omöjligt att uttala sig om kausalitet och den eventuella kausalitetens riktning [3].

Ett problem när man observerar patienter som behandlas enligt sedvanlig klinisk praxis är det som inom epide-

miologin brukar benämnas »confounding by indication«. Det betyder i detta fall att patienter som fått högre läkemedelsdoser troligtvis har en svårare eller annan typ av sjukdom och då möjligen även en annan grundläggande patofysiologi. Ho et al har försökt att justera för detta med hjälp av data från retrospektiva skattningar av sjukdomens allvarlighetsgrad sex månader före hjärnabildningen [2].

Problematiserande nog är data kring läkemedelsexponeringen insamlade för samma tidsperiod som den vilken sjukdomens svårighetsgrad bedömdes utifrån. Dessa två variabler är ju i högsta grad beroende av varandra.

En patient med en svårare sjukdom kommer troligen att behandlas med större läkemedelsdoser. Det påverkar förhoppningsvis sjukdomsgraden positivt, vilket medför att den intensifierade läkemedelsbehandlingen döljer den allvarligare grundsjukdomen. I studien av Ho et al är det patienterna som erhållit klozapin (vilket är förbehållet terapieresistenta patienter) och patienterna med störst volymminskning redan vid studiestarten som uppvisar de största hjärnvolumminskningarna över tid. Det indikerar att resultaten troligtvis har påverkats av just confounding by indication.

Därtill kan man tänka sig ett annat fenomen, även det känt inom epidemiologin, nämligen omvänd orsakverkan. Patienter vars hjärnvolum minskar mest kanske kräver högre läkemedelsdoser för att få samma effekt som tidigare.

En annan sak som inte nämns av Cullberg är att högre doser



Illustration: Airi Ilstie

I LT 19/2011 (sidan 1064) skrev Johan Cullberg om effekten på hjärnans volym av antipsykotisk medicinering. I sin replik är Robert Bodén et al oroade för konsekvenserna av en sådan »förhastad varning«. Cullberg svarar i sin tur på kritiken.

antipsykotiska läkemedel även sammankopplades med ökning av volymen av vissa delar av hjärnan, exempelvis putamen. Detta för oss vidare in på nästa viktiga fråga, nämligen klinisk relevans.

Detta diskuteras också i de bägge arbetena, nämligen att vi till dags dato inte vet särskilt mycket om den kliniska betydelsen av minskning respektive ökning av volymen av olika delar av hjärnan [2, 3]. Innan vi vet detta diskuterar vi ju egentligen inte följderna av antipsykotisk läkemedelsbehandling för exempelvis funktionsförmågan hos en patient, utan följderna för en bildtagen på en patients hjärna.

I den redaktionella kommentaren till Hos et al:s studie påpekas att för att besvara frågan om antipsykotiska läkemedel i sig ger volymminskning av hjärnan krävs en dubbelblindad randomiserad kontrollerad studie. Någon sådan kommer dock troligen inte att godkännas då det skulle anses oetiskt att undanhålla patienter en effektiv behandling av ett såpass allvarligt tillstånd som schizofreni [3].

Ytterligare en studie som kontrasterar Hos et al:s studie och som belyser komplexiteten kring studiet av cerebrala volymförändringar har nyligen publicerats i Schizophrenia Bulletin [4]. En forskargrupp från Hongkong har

med en metaanalytisk metod aggregerat data från 15 olika hjärnabildningsstudier och jämfört bilder från förstagsinsjuknade patienter som aldrig behandlats med antipsykotiska läkemedel med patienter i samma sjukdomsfas som hunnit exponeras för antipsykotiska läkemedel före hjärnabildningen.

Även med denna metod finns problemet att de sjukaste patienterna är svårare att hålla läkemedelsfria före hjärnabildningen. Fynden sammanfattas med att de patienter som aldrig läkemedelsbehandlats hade stora volymförluster frontalt, temporalt och parahippokampalt jämfört med friska kontroller, men att det endast var små volymskillnader mellan behandlade och obehandlade patienter.

Därtill noterades att volymminskningen i striatum var mycket mindre hos de behandlade patienterna än hos dem som aldrig exponerats för antipsykotiska läkemedel. Det tolkas av forskarna som att de cerebrala volymförändringarna är dynamiska processer.

Antipsykotisk läkemedelsbehandling vid schizofreni har associerats med en mängd andra oönskade bieffekter såsom metabola syndromet, parkinsonism och hjärtbiverkningar [5]. Dessa vedertagna negativa effekter av behandlingen ska givetvis vägas in i en klinisk risk-nyttavär-

ROBERT BODÉN
med dr
robert.boden@neuro.uu.se
EVA LINDSTRÖM
docent

LEIF LINDSTRÖM
professor emeritus; samtliga är schizofreniforskare och överläkare inom verksamhetsområde psykosvård och rättspsykiatrisk vård, Akademiska universitetssjukhuset, Uppsala

dering. Men att på basen av ett så här svajigt kunskapsunderlag varna för »hjärnskadande effekter« av anti-psykotisk läkemedelsbehandling är enligt vår mening att gå alltför långt. Risken är att patienter med schizofreni påverkas så att de i mindre utsträckning vågar använda sig av den för närvarande mest effektiva behandlingen av denna svåra sjukdom. Vi tre läkare verksamma inom den kliniska schizofrenivår-

den är djupt oroade över konsekvenserna av att gå ut med en dylik förhastad varning.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. Cullberg J. Ny forskning stärker uppgifter om ökad hjärnatrofi. *Läkartidningen*. 2011;108:1064.
2. Ho BC, Andreasen NC, Ziebell S, Pierson R, Magnotta V. Long-term antipsychotic treatment and brain volumes: a longitudinal study of first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68:128-37.
3. Lewis DA. Antipsychotic medications and brain volume: do we have cause for concern? *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68:126-7.
4. Leung M, Cheung C, Yu K, Yip B, Sham P, Li Q, et al. Gray matter in first-episode schizophrenia before and after antipsychotic drug treatment. Anatomical likelihood estimation meta-analyses with sample size weighting. *Schizophr Bull*. 2011;37:199-211.
5. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. *N Engl J Med*. 2005;353:1209-23.

replik:

Vi måste veta mer om riskerna

■ Det förundrar mig att Bodén, Lindström och Lindström inte uttrycker den minsta nyfikenhet eller oro över rapporternas möjliga relevans. I sin iver att avvisa de redovisade fynden har de inte lockats till att reflektera över det faktum att flera högt renommierade schizofreniforskare står bakom den aktuella forskningen.

Studierna visar att det i proportion till dos och exponering kan finnas en ökad risk för sena hjärnatrofiska förändringar med de prövade antipsykotiska preparaten. Hur välgjord en klinisk studie än är, kan (och bör) man givetvis söka dess svagheter. De redaktionella kommentarerna belyser också dessa.

Nettoeffekten av antipsykotisk medicinering är odiskutabel. Ingen erfaren kliniker har heller antytt behov av att utfärda en allmän varning. Alla försök att generellt arbeta utan sådan medicinering i psykosvården har slutat i katastrof. Men den medvetenheten snarare ökar vikten av att vi måste veta mera om medicinernas risker för att minimera behandlingsskador. Inte minst därför att behandlingarna – ibland under många år – kan ske med tvång.

Läkemedelsföretag har varit mycket motvilliga att rapportera fynd av detta slag

och har ibland undanhållit forskningsresultat. Trots det har vi i dag hyggliga kunskaper om stigmatiserande kroniska dyskinesier, metabola skador, risk för hjärtfunktionsskador, för tidig död etc. Alla dessa skador, som i hög grad är dosberoende, kan man fastställa med sedvanlig klinisk metodik. Då det gäller funktionella och sena neuronala eller gliaskador är det ett mycket svårare område att bevisa, och vi måste vara varusamma då vi drar slutsatser i någon riktning. Men vi måste diskutera möjliga steg vidare.

Svensk PET-forskning har varit internationellt ledande i att öka kunskaperna om dos och effekt vid antipsykosbehandling. Det har medfört rekommendationer om radikalt sänkta doser, något som förmodligen de flesta som i dag behandlar psykosjukdomar försöker följa. Men vi vet att denna »lågdospraxis« är löst förankrad inom delar av professionen och att höga doser, onödigt långvariga behandlingar liksom samtidig behandling med flera läkemedel fortfarande förekommer alltför ofta på sina håll.

Förutom ytterligare forskning om möjliga risker för hjärnatrofiska förändringar kräver dagens sammantagna kunskap också en intensifiering av hur de evidensbaserade

de icke-farmakologiska metoder som är rekommenderade i Socialstyrelsens nya riktlinjer ska bli en lättillgänglig tillgång för patienterna. Så är det inte i dag. Det finns på sina håll ett outtalat mantra att behandlar man bara farmakologiskt så är resten mera en lyxfråga. Det bidrar inte till att höja allmänhetens respekt för psykiatrin.

Det finns också mycket som talar för att behovet av tvångsinsatser skulle bli mindre – även om det aldrig kommer att försvinna – med en intensivare och mera medveten inriktning på att skapa en terapeutisk allians med patienten alltifrån den första behandlingskontakten.

Leif Lindström brukar i utbildningssammanhang berätta om sin användning av calmottesprutor för att tekniskt minimera doseringen vid depåmedicinering. Jag delar denna erfarenhet, som är ett uttryck för kunskapen att många patienter med psykosdiagnos skulle kunna få ett påfallande bättre liv och med betydligt lägre dosering av antipsykotisk medicinering.

Johan Cullberg
gästprofessor i psykiatri,
Ersta Sköndals högskola,
Stockholm
j.cullberg@swipnet.se

Mer debatt på Lakartidningen.se

I denna ruta upplyser vi om att det finns fler debattinlägg på Lakartidningen.se/debatt.

Ung läkare hoppas

Mitt yrkesval har styrts av en djup önskan att få utföra meningsfullt arbete i enlighet med grundvärderingar som till stor del är oberoende av ekonomisk ersättning. Som ung läkare i karriären är det min förhoppning att kunna fortsätta arbeta med dessa värderingar som drivkraft.

Anna Norberg

Debatten om kvalitetsregister väcktes åter i ett inlägg av Mikael Landén i nummer 32–33, med replik av Bengt Järhult. Här publiceras utdrag ur ytterligare en replik.

Replik 2: »Vår öppet kritiska hållning delas av många«

För det första hävdar han att vi »förvillar allmänhet och kollegor genom att hävda att kvalitetsregistrens syfte är att ge myndigheter ett maktinstrument«. Det är fel. Vi har i upprepade artiklar betonat att kvalitetsregister skapade av professionen och med bibehållen professionskontroll kan vara av stort värde i många fall. — Det vi gång på gång vänt oss emot är att registren i snabbt ökande omfattning används för myndigheternas uppföljning, kontroll och incitamentsstyrning.

— För det femte anser Landén att tonläget i debattartiklarna förhindrar en saklig och konstruktiv diskussion. Detta skriver han i samma artikel som han utmålar sig själv som en sentida Semmelweis och oss som förstockade Semmelweismotståndare... Vi kanske kan granska oss själva lite till mans vad gäller tonläge? — vi vet också att vår öppet kritiska hållning delas av många. Förhoppningsvis vill ännu fler träda fram och bidra till ett fortsatt meningsutbyte kring hur registren ska användas i framtiden.

Saskia Bengtsson, Susanne Bejerot, Catarina Canivet, Peter Olsson, Christer Petersson, Jonas Sjögren, Åke Thörn