

# Läkemedels kliniska värde måste värderas kliniskt

Kontrollerade läkemedelsprövningar behöver kompletteras av framför allt observationella studier, förslagsvis utförda av ett kvalitetskontrollerat och fast avlönat nätverk av prövare med vetenskaplig kompetens, som på ett standardiserat sätt utför de experimentella prövningarna på riktiga patienter och med fullt sjukvårdsansvar. Det föreslår Göran Isacson apropå en uppmärksammas metaanalys av effekten av moderna antidepressiva.

**E**n nyligen publicerad metaanalys har fått stor uppmärksamhet [1]. Enligt nyhetsredaktionen på ansetta British Medical Journal ska den ha visat att: »New generation antidepressants achieve almost no benefit compared with placebo in mild to moderate depression, with slightly more benefit in severe depression but only because of less response to placebo« [2].

Att massmedierna sedan rapporterar att deprimerade lika gärna kan få sockerpiller förvånar mindre än BMJs referat. Vad metaanalysen egentligen visade var att antidepressiva endast hade kunnat visas ha statistiskt och »kliniskt« signifikant effekt i studier av svårt deprimerade försökspersoner, men inte i studier av mindre svårt deprimerade.

**Moderna antidepressiva läkemedel** (SSRI m fl) har sedan de introducerades i slutet av 1980-talet utgjort en ständig måltavla för kritik. Det har framförts kritik med vetenskaplig argumentation om förment låg effektivitet och allvarliga biverkningar, och icke minst har det framförts ideologiskt baserad kritik som bortser från vetenskapliga fakta och i stället uttrycker samhällskritik eller allmänt filosoferande på teman som »kosmetisk farmakologi«, »nivellering«, »effektivitetshets«, »medikalisering av livet«, »biologisk människosyn«, »kontrollsamhälle«, etc.



**GÖRAN ISACSSON**

docent, överläkare, Affektiva mottagningen, Psykiatri Sydväst, Stockholms läns landsting  
goran.isacson@sll.se

Självklart finns det ideologiska inslag också i den vetenskapliga kritiken, och lika självklart försöker ideologer att använda vetenskapliga argument, varför det ofta är svårt att avgöra kritikens egentliga karaktär. Jag lämnar emellertid de ideologiska aspekterna åt sidan och fokuserar på den vetenskapligt baserade kritik som hävdar att de antidepressiva läkemedlen är obetydligt effektivare än placebo.

**Går det att lura hur många som helst**, hur mycket som helst och hur länge som helst? Medicinhistorien kan tyckas ge många bevis för att det är så, men jag har svårt att tro att dagens välinformerade befolkning och kritiskt tänkande läkare kan bedras o begränsat. Sedan de moderna antidepressiva läkemedlen introducerades för mer än 20 år sedan har primärvårdens läkare upplevt att det ofta är en tacksam uppgift att behandla patienter med depressioner och ångesttillstånd, och över hela världen använder miljoner patienter dessa medel. Om det inte är den farmakologiska effektiviteten som är orsaken till medlens framgång utan en placeboeffekt uppstår frågan varför inte andra läkemedel med samma placeboeffekter gjort samma succé. Läkare har ju försökt behandla depressioner och ångesttillstånd sedan antiken.

**Det finns således en motsägelse** mellan placebokontrollerade studier som antyder ringa nytta av antidepressiva och den kliniska erfarenheten att de är effektiva läkemedel. Är det vetenskapen eller är det patienterna och deras behandlande läkare som har misstagit sig?

Detta kan undersökas. Klinisk erfarenhet kan utvärderas systematiskt med vetenskaplig standard, men inom det medicinska vetenskapsområdet står studiet av verkligheten inte högt i kurs. Det råder i stället en dogmatisk tilltro till kontrollerade prövningar. Därvid bortses ofta från att dessa prövningar är arrangerade experiment, tillrättalagd verklighet, skapad för att möjliggöra testning av en hypotes, i detta fall hypotesen att en substans har farmakologisk antidepressiv effekt på människa. Experimentet kan antingen bekräfta eller inte bekräfta denna hypotes. Om den bekräftas kan vi med minst 95 procents säkerhet utgå från att substansen har en effekt. Jag skulle dock vilja påstå att huruvida denna effekt är *kliniskt* signifikant kan bara bestämmas i klinisk verklighet, inte genom extrapolering av experimentella resultat.

**Enligt min uppfattning är hela metoden** att pröva läkemedel i kris. Orsaken är en rad grundläggande tillkortakommanden med den närmast allenarådande experimentella metoden eller framför allt tolkningen av dess resultat. Begreppen placebo och effect-size missuppfattas ofta.

Högt placeborespons betyder inte att »deprimerade lika gärna kan få sockerpiller« utan att frivilliga försökspersoner, som rekryteras per annons och som passerar alla inklusions- och exklusionskriterier (komorbiditet, suicidalitet etc), ofta skattar nästan lika på depressionsskattningsskalor efter 4–8 veckor oavsett om de får aktiv substans eller placebo, förutsatt att de får komma till doktorn en gång i veckan och få intensiv vetenskaplig uppmärksamhet.

Sådan verksamhet är naturligtvis inget reellt alternativ för klinikern och vore inte heller billigare än läkemedel. Det är också uppenbart att dessa försökspersoner inte är representativa för den population som söker allmänläkare och psykiatrer på grund av depression.

Effect-size anger idealt hur stor del av de sjuka som har nytta av läkemedlet. Den beräknas som skillnaden mellan procentandelen tillfrisknade i grupperna som får aktiv substans respektive placebo. Även en minimal effect-size kan vara statistiskt signifikant om

studiegrupperna är stora, men uppfattas då inte vara »kliniskt signifikant«. Detta enligt den dogmatiska tron på att en kontrollerad prövning säger något om klinisk signifikans.

En liten effect-size behövs emellertid inte betyda att läkemedlets effekt är liten. Troligare är att den kliniska prövningen varit av låg kvalitet och att resultatet har påverkats av andra faktorer än läkemedlets effektivitet. Om exempelvis hälften av de inkluderade inte lider av depression i egentlig bemärkelse utan av andra tillstånd så blir den funna effect-size bara hälften så stor som den sanna.

Försökspersoner med normalreaktioner, personlighetsstörningar etc kan inte förväntas ha effekt av antidepressiva, dock kan placebobetingelserna ofta ha en avsevärd effekt. Placeborespons utgörs också av det spontana tillfrisknande som oftast sker vid depression. Om mediandurationen av en (lättare) depression vore 3 månader bör omkring 25 procent av försökspersonerna spontantillfriskna under de 6 veckor som studien pågår. Andra kända svagheter vid kliniska prövningar är non-compliance, som givetvis minskar effect-size [3].

**En mindre känd variant** av non-compliance är att en del försökspersoner kanske parallellt intar andra läkemedel som påverkar depressionssymtomen – kanske rent av antidepressiva preparat »för säkerhets skull« via annan läkare. En betydande andel patienter fullföljer inte studien på grund av biverkningar, brist på effekt eller andra orsaker. Heterogenitet, drop-outs, non-compliance, andra samtidiga behandlingar etc minskar andelen försökspersoner som kan ha nytta av läkemedlet, och därmed minskar effect-size och sanna hypoteser kan inte bekräftas (typ II-fel).

Ett illustrativt exempel är en kontrollerad prövning av citalopram vid depression hos unga [4]. En tredjedel av försökspersonerna drog sig ur studien, hälften av placebogruppen hade remitterat efter 12 veckor, och effect-size blev obefintlig. Vid en efterhandsanalys visade sig 69 procent av försökspersonerna också ha fått psykoterapi (förutom att också bensodiazepiner, hypnotika, stimulantia och anti epileptika var tillåtna under studien). Bland de få försökspersoner som inte fått psykoterapi hade 45 procent av citalopramgruppen mot 19 procent av placebogruppen remitterat ( $P=0,034$ ).

**Svagheterna förstärks naturligtvis** av att en experimentell prövning omedvetet påverkas av de mänskliga intressen som

## »Är det vetenskapen eller är det patienterna och deras behandlande läkare som har misstagit sig? Detta kan undersökas.«

finns. Respektive läkemedelsbolag som finansierar, organiserar och kontrollerar prövningen har sitt vinstintresse och önskar ett positivt resultat. Prövare har oftast ett ekonomiskt intresse av att inkludera patienter i studien, men är inte ekonomiskt berörda av studiens kvalitet och resultat, vilket skulle kunna medföra en benägenhet att omedvetet vidga inklusionskriterierna. Prövaren eller rent av hela institutionens företagsidé kan vara att göra kliniska prövningar åt industrin. Kanske kan även de av läkemedelsbolagets företrädare som är direkt involverade i studiens genomförande ha mer personlig vinning av att patienter inkluderas och att studien blir genomförd än av dess resultat?

Försökspersoners motiv till att frivilligt delta i dessa studier förefaller vara ett utforskat område. Många kanske vill hjälpa forskningen och tror sig göra detta om de uppger sig vara förbättrade, medan andra tvärtom är allmänt negativa och förnekar varje förbättring. Oavsett vilket blir resultatet detsamma: utspädning av sanna skillnader mellan grupperna. Den nyligen publicerade metaanalysen [1], som tolkades som att antidepressiva saknade effekt utom för de svårast deprimerade, visade just det att antidepressivas effekt kunde påvisas bara bland de svårast deprimerade, där andelen placeboresponders var liten.

Min slutsats är inte att kontrollerade prövningar (»fas 3-studier«) saknar värde. De är nödvändiga för att säkerställa att ett läkemedel har en farmakologisk effekt och för att ge indikationer på vanliga biverkningar. Deras betydelse för den slutgiltiga värderingen av ett läkemedels kliniska effektivitet och säkerhet måste däremot tonas ned. Studierna kan förbättras men måste framför allt kompletteras av systematiska observationella studier.

**Jag föreställer mig att det vore möjligt** att läkemedelsmyndigheter, med finansiering av respektive tillverkare, hade ett kvalitetskontrollerat och fast avlönat nätverk av prövare med vetenskaplig kompetens, som på ett standardiserat sätt utför de experimentella prövningarna på riktiga patienter och med fullt sjukvårdsansvar. Därmed kunde mer

realistiska patienter inkluderas (»fas 3,5«). Att tillåta en högre grad av suicidrisk är nödvändigt om man ska kunna se att den minskar under behandling. Att tillåta en högre grad av komorbiditet är nödvändigt för att klarlägga en mer kliniskt tillförlitlig säkerhetsprofil.

**Prövningarna borde bedrivas vid** välrenommerade kliniker till vilka patienter accepteras endast om de ger sitt medgivande till att ingå i studier. När ett resultat föreligger från en sådan kontrollerad experimentell prövning får detta betraktas som en hypotes att pröva genom systematisk, naturalistisk uppföljning av den faktiska kliniska användningen i samhället (fas 4). Först efter fas 4-undersökning kan vi med någon säkerhet uttala oss om ett läkemedels kliniska värde. Ett heltäckande receptregister utgör grundförutsättningen. För att spåra risker, inte minst sällsynta risker, kan receptregistret samköras med dödsorsaks- och slutenvårdsregister.

Effektivitet torde kunna utvärderas via datoriserade journalsystem förutsatt att dessa tar steget från att vara datoriserade skrivmaskiner till att bli strukturerade databaser där en utvärdering av varje ordination förs in av ansvarig läkare. Även receptregistret kan utvecklas genom en logistik där patienten med ekonomiskt incitament rapporterar enkla utfallsvariabler till apoteket, exempelvis huruvida läkemedlet är intaget enligt ordination, om avsett resultat uppnåts, om oönskade effekter uppstått [5].

Det skisserade systemet borde kunna medföra en stor vetenskaplig, samhälls-ekonomisk och etisk vinst.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

### REFERENSER

1. Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, Johnson BT. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med.* 2008;5(2):e45.
2. Mayor S. Meta-analysis shows difference between antidepressants and placebo is only significant in severe depression. *BMJ.* 2008;336:466.
3. Gram LF. Inadequate dosing and pharmacokinetic variability as confounding factors in assessment of efficacy of antidepressants. *Clin Neuropharmacol.* 1990;13 Suppl 1:S35-44. Review.
4. von Knorring AL, Olsson GI, Thomsen PH, Lemming OM, Hulten A. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of citalopram in adolescents with major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2006;26:311-5.
5. Isacson G. Depression, antidepressants and suicide. A study of the role of antidepressants in the prevention of suicide [dissertation]. Stockholm: Karolinska Institute; 1994. pp. 43-46.