ÖKAD ANVÄNDNING AV ANTIDEPRESSIVA

En utveckling i rätt riktning

Få självmord begås med hjälp av antidepressiva i överdos, och antalet har minskat trots den kraftiga ökningen av förskrivningen av de nya selektiva serotoninåterupptagshämmarna, SSRI-preparaten. En fortsatt ökad och förbättrad användning av antidepressiva läkemedel skulle kunna leda till en fortsatt reduktion av suicidfrekvensen.

Användningen av antidepressiva läkemedel har trefaldigats i Sverige under de senaste fyra åren. Denna ökning beror helt på de nya selektiva serotoninåterupptagshämmarna (SSRI). Detta har givit upphov till en kritisk debatt. I massmedierna har man talat om »lyckopiller», vilket lett till skepsis och moraliserande över psykofarmaka från varierande utgångspunkter. Debatten tycks ändå ha resulterat i att allmänheten har fått en större förståelse för att ett friskt psyke är beroende av en frisk hjärna.

I medicinska fora har bland annat diskuterats SSRIs förskrivning på mindre väl dokumenterade indikationer, och huruvida en kostnad–nyttaanalys motiverar användning av SSRI framför de billigare och mer effektiva äldre tricykliska antidepressiva medlen.

Fall i USA

Denna debatt har tidigare förts i USA, där SSRI-preparatet fluoxetin funnits sedan 1988. Preparatet blev snabbt en storsäljare. Det blev därför en massmedial skräll när sex patienter rapporterades ha utvecklat självmordstankar under behandling med fluoxetin [1]. Patienter och anhöriga skrämdes upp, och tillverkaren stämdes på stora skadeståndsbelopp av anhöriga till patienter som hade förskrivits fluoxetin och som senare suiciderat. Suicidalitet är emellertid ett symtom på den sjukdom som behandlingen avsåg, depression, och ingen studie har kunnat visa att fluoxetin ökar suicidrisken [2]. Förmodligen är det anledningen till att tillverkaren hittills inte förlorat någon av dessa processer. Vilka konsekvenser uppståndelsen fått för de patienter som hade haft hjälp av läkemedlet, men som inte vågat följa behandlingen, är inte känt.

Väga risker mot nytta

I Sverige har SSRI-preparatet citalopram erövrat mer än hälften av marknaden för antidepressiva medel. Nyligen publicerades en svensk rapport om sex fall av suicid, där dödsorsaken bedömts vara förgiftning med citalopram [3]. Rapporten fick stor uppmärksamhet i massmedierna och frågan ställdes om preparatet borde avregistreras. Författarna drog slutsatsen att preparatet skulle förskrivas med samma försiktighet som tricyklika till patienter med suicidrisk. Man kan tycka att dessa sex fall, som bara utgör 0,1 procent av alla suicid, borde ha studerats i ett vidare sammanhang än det rättsmedicinska innan en så långtgående kliniskt psykiatrisk slutsats drogs [4]. Nödvändigt är att uppskatta både risker och nytta med antidepressiv medicinering med avseende på suicid. Varje kliniskt terapibeslut innebär att för varje tänkbar åtgärd väga risker mot nytta.

Suicidalitet är ett av de diagnostiska kriterierna för depression [5]. En psykiater utgår alltid ifrån att en deprimerad patient i någon utsträckning är suicidal, och den kliniska frågeställningen berör hur uttalad suicidaliteten är. Depression är en vanlig sjukdom. Punktprevalensen av egentlig depression är omkring 5 procent (2–4 procent för män, 5–9 procent för kvinnor) [6-8]. Årsprevalensen är ca 10 procent, livstidsprevalensen dubbelt så hög [9, 10]. Det är inte känt hur stor andel av de individer som drabbas av depression som senare avlider till följd av suicid. De uppskattningar som finns bygger på långtidsuppföljningar av deprimerade patienter och anger 10–15 procent [11, 12].

Vetenskapliga studier

Det vetenskapliga studiet av suicid (till skillnad från studiet av suicidstatistik) föddes i USA under 1950-talet [13, 14]. Eli Robins undersökte samtliga 134 suicid i St Louis under tolv månader 1956–1957 [15]. Ett överraskande fynd var att 94 procent av de patienter som begick självmord föreföll ha varit psykiskt sjuka. Mer än hälften var klart deprimerade. Dessa fynd har sedan upprepats i ett tiotal suicidstudier över hela världen. I den senaste studien från Taiwan bedömdes 87 procent ha lidit av egentlig depression (DSM-kriterier) [5, 16]. I Sverige undersökte Beskow, Åsgård och Runeson konsekutiva suicid hos män, kvinnor och ungdomar och fann liknande starka korrelationer mellan depression och suicid [17-19]. I Sverige har suicidfrekvensen de senaste decennierna legat omkring 2 000 fall per år. Om 50–80 procent av dessa självmordspatienter är deprimerade skulle det innebära att årligen 1 000–1 600 deprimerade individer begår självmord.

Eftersom det trots allt bara är en minoritet av de deprimerade som begår självmord uppstår naturligtvis frågan vad som kännetecknar denna minoritet. Utan tvivel är självmord ett resultat av många samverkande faktorer, varav ingen känd faktor är tillräcklig, men någon kanske är nödvändig (psykisk sjukdom, depression) och en rad andra är av precipiterande natur (t ex impulsivitet, aggressivitet). Även suicidförebyggande faktorer finns (t ex social integration). Då psykisk sjukdom förefaller vara en nödvändig faktor för suicid, borde psykiatrisk vård kunna vara en preventiv faktor. Det kan dock inte uteslutas att den i stället paradoxalt precipiterar suicid. Det som skrivits om antidepressiva läkemedel och suicid har ofta betonat sådana risker.

En forskningsinriktning har noterat att många suicid och suicidförsök begåtts med mediciner utskrivna av läkare. Man har konkluderat att dessa medel inte borde ha förskrivits [3, 20, 21]. Vad

Författare

GÖRAN ISACSSON
med dr, överläkare, chef för den affektiva enheten vid allmänpsykiatriska kliniken

ULF BERGMAN
docent, överläkare, avdelningen för klinisk farmakologi; båda vid Huddinge sjukhus.

man inte reflekterat över är möjligheten att dessa individer i avsaknad av receptbelagd medicin i stället skulle ha använt någon annan, mer letal självmordsmetod [22]. En annan forskningsinriktning har, på grundval av farmakologisk grundforskning, spekulerat över möjligheterna att antidepressiva skulle framkalla suicidalitet som en farmakologisk effekt [1, 2, 23].

Mer substantiell var den mer nyanserat kritiska forskning som bestämde vad som kallades »fatal toxicity index» för olika antidepressiva medel [24]. Man visade att nyare antidepressiva med lägre toxicitet mindre ofta användes för dödliga överdoser än de mer toxiska äldre tricyklika. Detta på sätt och vis triviala fynd fick stor genomslagskraft och användes flitigt i marknadsföringen av de nya antidepressiva. De tricykliska medlen kom i vanrykte såsom farliga för suicidala patienter.

Samtliga självmord i Sverige analyserades

Då dessa forskare studerade enbart de få suicider som begåtts med hjälp av överdoser av antidepressiva läkemedel beslöt vi att med liknande metodik granska samtliga suicid i Sverige för att få en uppfattning om både risker och nytta av antidepressiva [25]. Under 1990–1991 genomfördes vid Rättskemiska laboratoriet i Linköping 7 000 toxikologiska undersökningar avseende ca 3 400 suicidfall. Endast 542 fynd av antidepressiva läkemedel gjordes. Detta är maximalt 16 procent av suicidfallen, och tyder på att de flesta individer som suiciderade inte använde antidepressiva läkemedel vid tidpunkten för självmordet, trots att 50–80 procent kan ha varit deprimerade.

Detta fynd konfirmerade iakttagelser i de suicidstudier som nämnts [13, 14, 16-19]. Det är också kongruent med en tidigare studie vi gjorde med hjälp av en receptdatabas i Jämtland [26]. Vi fann där att högst tolv (15 procent) av 80 suicidfall mellan 1970 och 1984 hade fått antidepressiv behandling under de sista tre månaderna före självmordet.

I den toxikologiska studien fann vi också att 190 fall (5,6 procent) hade toxiska koncentrationer av antidepressiva, vilket inte alltid betyder att detta var dödsorsaken, och naturligtvis inte heller att alla dessa individer medicinerade med antidepressiva [25].

Vi kunde därmed rangordna problemen med antidepressiva läkemedel avseende suicid enligt följande:

1. Ingen pågående behandling (85 procent).

2. Behandling utan framgång (10 procent).

3. Medlen använda i överdos (5 procent).

Tabell I. Uppskattat antal självmord per 100 000 personår för deprimerade som behandlats respektive ej behandlats med antidepressiva läkemedel. Översatt från Journal of Affective Disorders [41].

	Behandlas med antidepressiva	Behandlas ej med antidepressiva	Totalt
Deprimerade suicidfall	120	880	1 000
Deprimerade i befolkningen	85 000	340 000	425 000
Suicider per 100 000 personår	141	259	235

Den kliniska konklusionen blev att användningen av antidepressiva borde öka och att effektiviteten i behandlingen borde förbättras.

Risken för överdos och därmed medlens (inklusive tricykliskas) relativa toxicitet framstod i sammanhanget som ett mindre problem, särskilt i ljuset av följande oväntade fynd:

Vi fördelade de 542 toxikologiska fynden av antidepressiva läkemedel på respektive preparat, och relaterade antalet fynd av varje preparat till deras respektive användning under samma tidsperiod. Vi fann då att de nyare antidepressiva substanserna moklobemid och mianserin återfanns dubbelt så ofta bland suiciden som det äldre och mer toxiska amitriptylin [25]. De lågtoxiska preparaten var således överrepresenterade bland de 15 procent av suicidfallen som var positiva för antidepressiva och som därför kan tolkas som terapimisslyckanden.

En naturalistisk studie tillåter inga definitiva slutsatser, men resultatet stöder inte hypotesen att antidepressivas toxicitet i överdos har något avgörande inflytande på suicidfrekvensen. Vi kunde i stället konstatera att resultatet var förenligt med kliniska prövningar som visat sämre effekt för nyare antidepressiva än för tricyklika [27-29]. Denna tolkning om relativt lägre effektivitet kontra andra möjliga tolkningar har sedan diskuterats i vetenskaplig press [4, 30-33]. Den har visat sig kongruent med såväl senare experimentella studier [34] som med välgjorda prospektiva epidemiologiska studier [35, 36]. Vi har också replikerat fyndet i en uppföljningsstudie av 5 281 svenska självmordsfall 1992–1994, där även SSRI-preparat visat en liknande förhöjd risk [37].

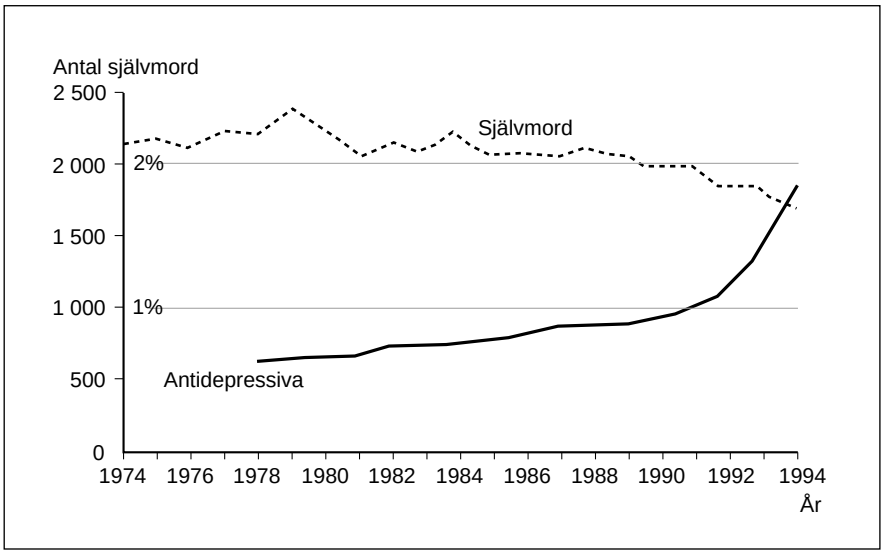
Vi har också analyserat 204 konsekutiva självmord från San Diego 1981–1983 [13, 38]. Då detta material också innefattade DSM-diagnos kunde vi konstatera att nio (12 procent) av 74 suicidfall med egentlig depression hade spår av antidepressiva i blodet. Även i denna studie fann vi att bara 5 procent av fallen hade toxiska koncentrationer av antidepressiva, vilket också finns rapporterat från England och Irland [39].

Retrospektiv värdering

För att slutgiltigt kunna besvara frågan om huruvida behandling med antidepressiva minskar suicidrisken för deprimerade krävs en randomiserad klinisk prövning mot placebo. En sådan experimentell studie är dock knappast möjlig att genomföra, då det troligen skulle behövas tiotusentals patienter i varje grupp för att erhålla signifikanta skillnader [40]. Av etiska skäl är det naturligtvis också omöjligt att placebobehandla suicidala patienter. Vi sammanställde därför tillgängliga epidemiologiska data för att retrospektivt kunna uppskatta suicidrisken för behandlade respektive obehandlade deprimerade individer [41].

På basis av en punktprevalens av depression på 5 procent kan man uppskatta att det i varje stund finns 425 000 deprimerade individer i Sverige. Apoteksbolagets försäljningsstatistik, kombinerad med data från diagnos–receptundersökningen, tillät en uppskattning av antalet deprimerade individer behandlade med antidepressiva 1990–1991 till 85 000 (1 procent). Vi antog att 50 procent av alla självmordsfall 1990–1991 var deprimerade (procenttalet saknar betydelse för riskjämförelsen). Detta gav 1 000 deprimerade självmordsfall per år. Resultatet från San Diego-studien [13] – att 12 procent av de deprimerade suicidpatienterna var behandlade med antidepressiva – är förenligt med svenska studier, och gav därmed att 120 respektive 880 deprimerade suicid var behandlade respektive obehandlade med antidepressiva. Därmed kunde suicidrisken för respektive grupp av deprimerade beräknas (Tabell I). Den uppskattade risken var reducerad med nästan 50 procent i den behandlade gruppen.

Naturligtvis är denna typ av uppskattning behäftad med felkällor. Resultatet stöder dock antagandet att det är framför allt obehandlade deprimerade som suiciderar. Den minskade risken kan beräknas innebära 100 förebyggda suicid per år. Denna blygsamma siffra sammanfaller med den faktiska nedgången i suicidfrekvens från början av 1970-talet till slutet av 1980-talet parallellt med en ökad användning av antidepressiva. På grund av dessa beräkning-



Figur 1. Självmord (antal) samt användningen av antidepressiva läkemedel (procent punktprevalens) under åren 1974–1994.

ar förutsades att 500 suicid skulle kunna förebyggas per år om inte bara var femte deprimerad, som 1990–1991, utan *alla* deprimerade behandlades med antidepressiva läkemedel, samt att ytterligare uppemot 500 självmord skulle kunna förebyggas om alla fick optimal behandling (dosering, uppföljning etc) [14].

Utvecklingen sedan dess tycks ha besannat denna förutsägelse. Användningen av antidepressiva har ökat starkt, och hälften av alla deprimerade kan ha behandlats med antidepressiva 1994. Trots detta har antalet suicidfall för vilka toxikologisk analys visat positiva värden för antidepressiva endast ökat obetydligt vilket tyder på att den ökade användningen av antidepressiva förebyggt suicid [37]. Också SCBs dödsorsaksstatistik stöder denna slutsats: antalet självmord var 1 840, 1 839 respektive 1 718 under åren 1992, 1993 och 1994, jämfört med 2 015 suicid under år 1991 (Figur 1). Detta innebär att totalt 650 färre suicid än förväntat skedde under dessa tre år [4].

Vi vet naturligtvis inte i vilken utsträckning detta beror på den ökade användningen av antidepressiva läkemedel. Vi kan bara konstatera att nedgången är i linje med förutsägelsen ovan. Liknande tendenser har rapporterats från Danmark, Ungern och USA [42-44]. Efter Gotlandsprojektet, där distriktsläkare utbildades i depressionsbehandling, såg man en ökad användning av antidepressiva läkemedel och en sänkt suicidfrekvens, som dock tyvärr var övergående [45, 46]. I Ungern har man sett att län med högre frekvens diagnostiserade depressioner har lägre frekvens självmord, vilket också är förenligt med hypotesen att diagnos och behandling av depressioner förebygger självmord [47]. Den ökade förskrivningen av antidepressiva gäller enbart SSRI-preparaten, som snarast är mindre effektiva än de äldre medlen [27, 28, 34, 36]. SSRI-substansernas bättre tolerabilitet kan ha varit en förutsättning för den ökade användningen av antidepressiva [48]. Den kan även ha medgivit mer adekvat dosering och förbättrat terapiföljsamheten.

Få självmord begås med hjälp av antidepressiva

Vår tolkning av dessa data är att med avseende på suicid tycks nyttan av antidepressiva läkemedel starkt uppväga riskerna. Få självmord begås med hjälp av antidepressiva i överdos, och antalet har minskat trots den kraftiga ökningen av förskrivningen av antidepressiva. I stället har en kraftig nedgång i antalet suicid skett. Det har ännu inte kunnat visas att detta är ett kausalt samband [4], men en sådan optimistisk tolkning ligger nära till hands. Om denna tolkning är riktig torde det faktum att depressioner fortfarande är underbehandlade innebära att en fortsatt ökad och förbättrad användning av antidepressiva läkemedel skulle kunna leda till en fortsatt reduktion av suicidfrekvensen.

En kontinuerlig utvärdering av såväl hälsovinster som icke önskvärda effekter av den ökande användningen av antidepressiva läkemedel är angelägen.

Referenser

4. Isacsson G, Bergman U. Risks with citalopram in perspective [letter]. Lancet 1996; 348: 1033.
9. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States; Results from the National Comorbidity Survey. Arch Gen Psychiatry 1994; 51: 8-19.
13. Isacsson G, Bergman U, Rich CL. Antidepressants, depression, and suicide: An analysis of the San Diego Study. J Affect Disord 1994; 32: 277-86.
14. Isacsson G. Depression, antidepressants and suicide antidepressants in the prevention of suicide. [Dissertation]. Stockholm: Karolinska Institute, 1994.
16. Cheng ATA. Mental illness and suicide. Arch Gen Psychiatry 1995; 52: 594-603.
22. Rich CL, Young JG, Fowler RC, Wagner J, Black NA. Guns and suicide: Possible effects of some specific legislation. Am J Psychiatry 1990; 147: 342-6.
24. Henry JA, Alexander CA, Sener EK. Relative mortality from overdose of antidepressants. BMJ 1995; 310: 221-4.
25. Isacsson G, Holmgren P, Wasserman D, Bergman U. Use of antidepressants among people committing suicide in Sweden. BMJ 1994; 308: 506-9.
26. Isacsson G, Boëthius G, Bergman U. Low level of antidepressant prescription for people who later commit suicide: 15 years of experience from a population-based drug database in Sweden. Acta Psychiatr Scand 1992: 85: 444-8.
32. Gram LF, Isacsson G, Bergman U. Moclobemide [letter]. Lancet 1994; 343: 679-80.
33. Gram LF, Kragh-Sørensen P, Isacsson G, Bergman U. Study did not consider treatment efficacy [letter]. BMJ 1995; 311: 55-6.
36. Jick SS, Dean AD, Jick H. Antidepressants and suicide. BMJ 1995; 310: 215-8.
37. Isacsson G, Holmgren P, Druid H, Bergman U. The utilization of antidepressants – A key issue in the prevention of suicide. An analysis of 5 281 suicides in Sweden 1992–1994. Acta Psychiatr Scand. Under publ.
41. Isacsson G, Bergman U, Rich CL. Epidemiological data suggest antidepressants reduce suicide risk among depressives. J Affect Disord 1996; 41: 1-8.
46. Rutz W, von Knorring L, Wålinder J. Frequency of suicide on Gotland after systematic postgraduate education of general practioners. Acta Psychiatr Scand 1989; 80: 151-4.

En fullständig referensförteckning kan erhållas från Göran Isacsson, Sektionen för psykiatri, Huddinge sjukhus, M56, 141 86 Huddinge.