

Kejseren nye sto

Af Henning Due, *journalist*

Hver tiende dansker tager medicin mod depression, men hvordan ved vi, om det er pillerne eller troen på pillerne, der hjælper? Ph.d og psykolog **Irving Hirschs** årelange forskning i depression og placebo-effekt har i de seneste år brudt gennem den internationale mediemur og fik indflydelse på Storbritanniens kliniske retningslinjer. Hans forskning viser, at snydepiller virker næsten lige så godt på depression som antidepressiv medicin.

rens offer

Alle kendte til fænomenet, men få havde indtil 1998 undersøgt det systematisk: Placebo-effekten, hvor noget af den helbredende effekt, som syge patienter oplever ved fx at få en pille eller blive opereret, alene skyldes deres håb og forventninger til behandlingen.

Sådan var situationen, da Irving Hirsch og Guy Sapirstein, to amerikanske psykologer, tog det første spadestik til et banebrydende pionerarbejde, der skulle gøre især Hirsch verdensberømt i løbet af 00'erne.

Godt nok var det i slutningen af 90'erne god videnskabelig praksis inden for den medicinske forskning at "rense" effektundersøgelser for forsøgspersonernes egne positive forventninger til behandlingen. En øvelse, der foregår ved, at forskerne giver den virksomme medicin til én gruppe, mens en kontrolgruppe modtager placebo-medicinen - fx en kalktablet.

Men Hirsch og Sapirstein tænkte tanken et skridt videre og lavede den første systematiske sammenligning af placebo-effekten på tværs af en række udvalgte kliniske studier, der alle havde forsøgt at undersøge effekten af antidepressiv medicin på depressive patienter.

Undersøgelsen, som blev beskrevet i forskningsartiklen *Listening to Prozac but Hearing Placebo*, tiltrak sig stor opmærksomhed i og uden for amerikanske forskerkredse. Både grund af resultatet, men også fordi den anvendte metode, metaanalysen, dengang blev betragtet som kontroversiel og ikke blev anvendt særligt ofte i medicinsk effektforskning.

Hirsch og Sapirstein fandt frem til, at 75 procent af den forbedring, som effektstudierne fandt hos de forsøgspersoner, der blev behandlet med antidepressiv medicin, også fandtes hos forsøgspersonerne, som modtog placebo-medicinen.

- Resultatet overraskede os. Ikke så meget at en stor del af bedringen hos forsøgspersonerne skyldtes placebo, Men nærmere, at den antidepressive medicin havde så lille en effekt, siger Irving Hirsch, der i marts måned gæster Danmark for at fortælle om sin forskning.

Selvom Irving Hirsch ikke var alene om den banebrydende opdagelse, er det hans navn, der siden har trukket

de fleste overskrifter i alverdens videnskabelige tidsskrifter og nyhedsmedier.

Andre forskere har siden lavet lignende metaanalyser - og de fleste kommer frem til nogenlunde samme konklusion som Hirsch - men det var først og fremmest hans undersøgelse fra 2008, der bankede hul igennem til medierne og den offentlige debat.

Deri konkluderede han igen - denne gang med et større og mere solidt datamateriale fra den amerikanske fødevarer- og lægemiddelmyndighed - at den ønskede virkning af antidepressiv medicin primært skyldes placebo-effekten.

Få dage efter udgivelsen bragte flere britiske nyhedsmedier resultatet af undersøgelsen, og et par år senere - efter udgivelsen af bogen *The Emperor's New Drugs* - blev Hirsch interviewet til både det indflydelsesrige amerikanske nyhedsmagasin *Newsweek* og det tv-programmet *60 Minutes*, som nye præsidenter, nyvalgte præsidentkandidater og andre magtfulde politikere i USA har for vane at give solointerview til.

I løbet af 00'erne kunne Hirsch også bryste sig af en større psykologfaglig landvinding: Hans forskning blev taget op af de britiske

sundhedsmyndigheder, NHS, da der skulle laves nye nationale kliniske retningslinjer for behandling af depression, og Kirsch blev inviteret med i arbejdsprocessen og fik sin forskning nævnt i retningslinjerne, der udkom i 2010.

Men Kirschs vej mod berømmelse har fra starten af også været belagt med kritik.

Kontroversiel forskning

Ikke mindst på grund af den videnskabelige metode, som han og Sapirstein anvendte i 1998-undersøgelsen.

På tidspunktet kunne de ikke finde effektundersøgelser, som både lavede målinger af den depressive tilstand hos forsøgspersoner før og efter behandlingen med medicin og placebo-medicin, og som samtidig sammenlignede effekterne med udviklingen hos en tredje gruppe, der enten slet ikke havde fået tilbudt behandling eller blot stod på venteliste til behandling.

I stedet besluttede Kirsch og Sapirstein at sammenligne effektundersøgelser fra behandling med antidepressiv medicin med effektundersøgelser fra behandling med psykoterapi.

Et valg, som Kirsch og Sapirstein selv beskriver som "langt fra ideelt" i artiklen fra 1998, fordi forsøgspersoner, som modtager psykoterapi, ifølge de to forskere formentlig adskiller sig fra deltagere i medicinske effektstudier "på alle mulige måder".

Da resultaterne skulle udgives, følte tidsskriftsredaktøren fra *Prevention & Treatment*, der udgav artiklen - den nu verdensberømte psykolog og ophavsmand til positiv psykologi Martin Seligman - sig nødtvungen til at skrive øverst på side 1, at artiklen var "kontroversiel".

Dels på grund af dens "kontroversielle konklusion", men også fordi Kirsch og Sapirstein ifølge Martin Seligman kom frem til resultatet "på kontroversiel vis".

Andre forskere har senere gentaget kritikken - heriblandt den amerikanske psykiater Donald F. Klein i artiklen *Listening to Meta-Analysis but Hearing Bias*.

Stor interesse

Men trods undersøgelsen fra 1998's 'børnesygdomme' har senere analyser fra andre forskere vist, at Irving Kirsch og Guy Sapirstein havde fat i den lange ende, ligesom deres arbejde har sat et markant aftryk på sundhedsmyndighedernes arbejde i USA, hvor medicinalproducenter i dag sjældnere får godkendt ny antidepressiv medicin til salg og markedsføring.

Allerede i 1999 beskrev videnskabsjournalisten Martin Enserink i en artikel i det internationale ugentlige videnskabsblad *Science*, hvordan et nyt antidepressivt medicinprodukt ikke blev godkendt til salg og markedsføring, fordi produktet dumpede "effektivitetstesten".

Ni år senere måtte den daværende chef for FDA's psychiatry products division, Thomas Laughren, stå skoleret i *60 Minutes* på grund af Kirschs bog og indrømme på åben skærm, at forskellen mellem antidepressiv medicin og placebo-medicin var "beskeden".

Alt imens skabte Irving Kirsch egne fjender med sin tv-optræden i samme program.

Hans udtalelser faldt blandt andet det amerikanske psykiaterforbund, American Psychiatric Association, for brystet, der i en efterfølgende pressemeddelelse kaldte Kirschs "forkerte", og "uansvarlige og farlige".

Dansk tvivl

Også i Danmark har Kirschs og Sapersteins arbejde tiltrukket sig opmærksomhed fra forskermiljøet.

Asbjørn Hróbjartsson, der er professor i evidensbaseret medicin, er en af de danske forskere, som har arbejdet mest med placebo-effektstudier, og han mener også, at Kirschs undersøgelse fra 1998 er problematisk på grund af metodevalget.

I 2002 publicerede Asbjørn Hróbjartsson selv en større metaanalyse af placebo-effekter i *Ugeskrift for Læger* sammen med Peter Gøtzsche, professor og direktør ved Nordic Cochrane Center, og deres udlægning af fænomenet er en noget anden:

"Vi finder ingen pålidelig evidens for, at (de undersøgte) placebo-behandlinger generelt set havde effekter af klinisk væsentlighed", konkluderer de to danske forskere i artiklen.

Kun i de effektstudier, som undersøgte placeboeffekten ved smertebehandling - et såkaldt subjektivt effektmål i modsætning til fx blodtryk, som er et objektivt effektmål - fandt de to forskere en vis effekt.

Eller med Asbjørn Hróbjartsson egne ord:

- Generelt fandt vi en lille til moderat placebo-effekt.

Asbjørn Hróbjartsson understreger dog, at hans analyse adskiller sig fra Kirschs ved at undersøge placebo-effekter fra behandlingen af 40 forskellige sygdomme og lidelser, heriblandt depressionsbehandling med psykoterapi, antidepressiv medicin og akupunktur.

Ifølge Asbjørn Hróbjartsson er et af problemerne ved at undersøge placebo-effekten ved depressionsbehandling, at symptomerne svinger over tid.

Ifølge ham vil en depressionsramt typisk opsøge en læge eller psykolog, når symptomerne "bider" mest.

Det betyder, at patienter oftest er hårdest ramt, når de siger ja tak til at deltage i en effektundersøgelse.

- Og når patienten så får det bedre i løbet af nogle uger eller måneder, som det oftest er tilfældet for depressionsramte, vil de fleste læger og psykologer forklare bedringen med det, de gjorde for patienten. Altså enten i form af medicinsk behandling eller terapi, siger Asbjørn Hróbjartsson.

Og dermed tager behandlerne ikke højde for den naturlige bedring, som de fleste patienter oplever over tid, mener han.

- Spørgsmålet er så, hvordan vi skelner mellem sygdommens naturlige udsving og det, man traditionelt har kaldt placebo-effekten? - altså tidens helende effekt? Det er en udfordring, siger Asbjørn Hróbjartsson.

Det er den slags metodiske problemer, som er med til at svække det videnskabelige fundament under Kirschs første undersøgelse fra 1998, mener han.

Alligevel kalder Asbjørn Hróbjartsson Kirschs arbejde for "vigtigt".

Hvad så?

- Kirsch satte en dagsorden og kastede lys på en interessant problemstilling, som stadig er aktuel i dag. Nemlig om SSRI-præparater virker. I dag modtager cirka 10 procent af den danske befolkning SSRI-præparater, og det gør de i den tro, at medicinen har god effekt, siger Asbjørn Hróbjartsson.

Spørgsmålet er altså, om det ikke er lige meget, hvad man i sidste ende tilbyder patienter, hvis de ellers tror på, behandlingen virker?

Men på det spørgsmål svarer både Asbjørn Hróbjartsson og Irving Kirsch "nej".

Dels fordi det ifølge Asbjørn Hróbjartsson aldrig har været på tale, at placebo skulle bruges aktivt som behandling.

Dels fordi 'snydebehandling' rent etisk set ville være svær at forsvare.

- Det ville jo kræve, at man systematisk snyder patienterne i forhold til, hvad der tilbydes dem. Det er videnskabeligt uetisk og ville skabe et tillidsbrud mellem patienter og behandler, siger den danske professor.

Også Irving Kirsch afviser tanken om at tilbyde placebo-behandling til patienter.

- Ved behandling med psykoterapi gør fx relationen mellem behandler og klient en signifikant forskel. Relationseffekten er virkelig, og det er i sig selv en legitimerende faktor ved at bruge psykologisk behandling til depression, siger Irving Kirsch.

Men hans forsvar for egentlig behandling med psykoterapi frem for placebo-behandling med medicin handler også om, at antidepressiv medicin dels har bivirkninger og desuden blev udviklet på grundlag af teori, som aldrig er blevet bevist:

- Ifølge teorien skulle der mangle serotonin eller dopamin og noradrenalin i hjernen hos depressive mennesker, og det skulle medicinen så regulere. Men forskningen viser, at hvis man fx fjerner serotonin hurtigt fra i hjernen, bliver folk ikke ramt af en depression. Undersøgelser har også vist, at folk, der har mindre serotonin i hjernen, ikke bliver deprimerede af den grund, så teorien ser ikke ud til at holde, siger Irving Kirsch.

- Faktum er, at vi i dag står med en masse mennesker, der tager SSRI-medicin uden at vide, at de opnår effekten på grund af placebo, og for deres skyld bør vi kigge langt mere på bivirkningerne af antidepressiv medicin, end tilfældet er i dag, siger han. ●