

3. februar 2017

Til laegehaandbogen@dadl.dk

Afsnittet: "Depression, hvordan virker medicin" i Patienthåndbogen

Jeg tillader mig at gøre opmærksom på, at der i professor, dr.med. Lars Vedel Kessings afsnit i Patienthåndbogen, "Depression, hvordan virker medicin", forekommer åbenlyse fejl og meget misvisende oplysninger, som for nogles vedkommende er direkte skadelige for patienterne. De bør rettes uden unødigt forsinkelse. Kessings afsnit er fra 18. december 2016:

<https://www.sundhed.dk/borger/patienthaandbogen/psyke/sygdomme/laegemidler/depression-hvordan-virker-medicin/>

I det følgende har jeg i de direkte citater rettet enkelte stavfejl i Patienthåndbogen, som skæmmer læsningen.

1. Den påståede kemiske ubalance i hjernen som årsag til depression

Kessing skriver under Fakta: "Antidepressiv medicin påvirker mængden af signalstoffer i hjernen og modvirker den kemiske ubalance, som findes ved depression". Derefter står der, under afsnittet "Hvorfor kan medicin virke mod depression?":

"Baggrunden for udvikling af depression kan virke kompliceret, og er ikke fuldt klarlagt. Der er meget, som tyder på, at en kemisk ubalance i hjernen kan spille en afgørende rolle. Denne ubalance kan opstå som følge af en arvelig (genetisk) sårbarhed og/eller af hændelser i en persons liv" og "Den type medicin, som virker mod depression (antidepressiva), påvirker mængden af kemiske budbringere i hjernen. På denne måde kan man modvirke den kemiske ubalance, som findes hos en person med depression".

Det er aldrig nogensinde blevet påvist i pålidelig forskning, at en kemisk ubalance er årsag til depression (1). Det ved førende forskere godt, og de har vidst det meget længe, men nogle af dem er ikke konsistente. Fx skriver depressionsforsker professor Poul Videbech i et debatindlæg i Politiken 30. august 2015, at man i 20 år har kendt til, at teorien om den kemiske ubalance i hjernen ved depression er alt for simpel, og at det derfor er "ude i hampen", når han selv og andre tillægges den slags synspunkter. Men da jeg på et møde på Aarhus Universitet den 11. sept. 2014 med ca 600 tilhørere forklarede, at vi burde bruge antidepressiva langt mindre, end vi gør, og også foreslog, at man trappede patienter ud, der allerede var i behandling, sagde Videbech: "Ville du også tage insulin fra en diabetiker?" Det var myten om den kemiske ubalance, Videbech her fremførte, som ofte af psykiatere understreges med det misvisende insulin-eksempel. Det gjorde Videbech også i 2013, hvor han var vred på Danmarks Radio og kaldte det en skræmmekampagne, der kunne koste folk livet, at man rådede folk til at droppe antidepressiv medicin. Videbech sammenlignede det med, at journalister lavede programmer om, at sukkersygepatienter skulle holde op med at tage insulin (2). Den sammenligning hører ingen steder hjemme, og den skader patienterne, fordi den fastholder dem i, at der er noget galt med deres hjerne, og at de derfor skal tage antidepressiv medicin for at rette op på denne defekt. Jeg har hørt mange patienter henvise til løggen om den kemiske ubalance som årsag til, at de ikke tør trække ud af medicinen, og derfor fortsætter med den i årevis, måske endda livet ud. Det er også dokumenteret i en lille undersøgelse, at denne løgn er en hyppig årsag til, at patienterne ikke tør trække ud (3). De er jo blevet påduttet, at de mangler serotonin i hjernen. Det er veldokumenteret, at sådanne biologiske (og også

genetiske) pseudoforklaringer på psykisk sygdom øger stigmatiseringen af patienterne, så også af denne grund er løgnen skadelig (1).

Hypotesen om at deprimerede patienter mangler serotonin, er blevet overbevisende forkastet (1,4-6). Nogle lægemidler, der sænker serotonin, synes også at virke på depression (4,7), fx tianeptin, og det irske lægemiddelagentur forbød GlaxoSmithKline at hævde, at paroxetin korrigerer en kemisk ubalance. Desuden udviser mus, der har en genetisk defekt og mangler serotonin i hjernen, samme adfærd som normale mus (8).

Der er meget andet, der taler imod skrønen om den kemiske ubalance, fx tager det som bekendt uger, før antidepressiva virker (9), og effekten – hvis der overhovedet er nogen – kommer langsomt og gradvist, mens indholdet af monoaminer i hjernen stiger allerede en til to dage efter påbegyndt behandling (6).

Steven Hyman, tidligere direktør i det amerikanske National Institute of Mental Health, pegede så tidligt som i 1996 på, at antidepressiva ikke retter op på en kemisk ubalance i hjernen, men tværtimod netop skaber en kemisk ubalance (10).

I 2013 gjorde den daværende formand for Dansk Psykiatrisk Selskab, Thomas Middelboe, opmærksom på, at udtrykket kemisk ubalance er en "metafor, psykiatrien har grebet i forsøget på at forklare sygdomme, man ikke kender årsagen til: Det er noget sludder at sige, at folk mangler et stof i hjernen, men kemisk ubalance – det udtryk kunne jeg godt finde på at bruge" (11).

2. "Hvordan ved jeg, at medicinen faktisk virker?"

I dette afsnit skriver Kessing: "Når man begynder på en behandling, kan det tage nogle dage, før medicinen begynder at virke. Mange vil opnå effekt af medicinen i løbet af et par ugers behandling. Dette kan du blandt andet mærke ved, at du sover bedre om natten og begynder at tage bedre vare på dig selv. Du spiser regelmæssigt, ordner håret, klæder dig ordentligt osv. Du tackler dagligdagens opgaver lettere, og du føler, at du har mere energi og har bedre appetit. Både du og dine nærmeste vil lægge mærke til disse forandringer i løbet af nogen tid".

Det er yderst misvisende at skrive, at "mange" vil opnå effekt. Det er nemlig yderst få, der opnår nogen effekt, og det er endda tvivlsomt, om den påståede effekt er reel. FDA gennemførte en meta-analyse af 100.000 patienter i 2006, der havde deltaget i randomiserede forsøg overfor placebo, og hvor halvdelen havde depression; 50% responderede på antidepressiva og 40% på placebo (12). Forskellen på 10% er ovenikøbet overdrevet, bla. fordi forsøgene ikke er ordentligt blindede pga. stoffernes bivirkninger (1), og de udtrykker i øvrigt kun, hvad psykiaterne mente om effekten. Når man spørger patienterne selv i de randomiserede forsøg, siger de, at antidepressiva ikke virker (1,13-15).

Når jeg påpeger den ubetydelige eller manglende effekt, der er af antidepressiva, siger psykiaterne som oftest, at præpaterne måske ikke er så gode, men at patienterne i det mindste har glæde af placebo-effekten. Men dette argument er også meget misvisende. At patienterne bliver bedre på placebo, skyldes langt overvejende depressionens naturlige remission, og har ikke ret meget at gøre med, at patienterne får en virkningsløs pille (1,16). Det er således sygdommens spontane remission, som patienterne og de pårørende måske lægger mærke til; det er ikke en effekt af at tage en pille.

3. "Hvad skal jeg gøre, hvis jeg får ubehagelige bivirkninger?"

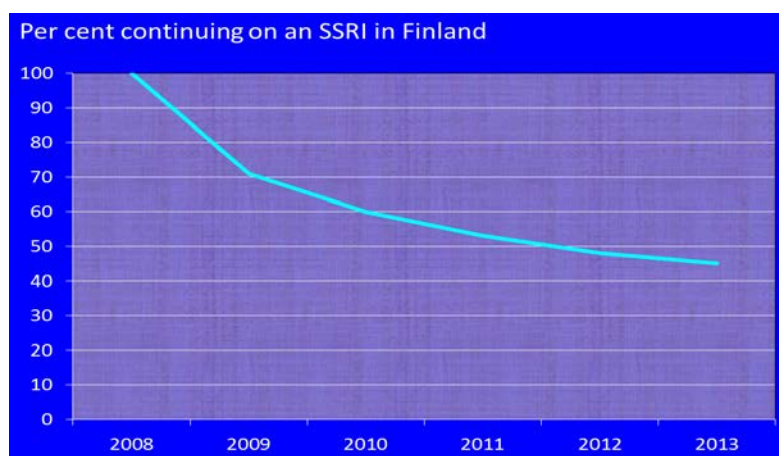
I dette afsnit skriver Kessing: "Hvis du får selvmordstanker eller skader dig selv på anden måde, skal du kontakte din læge".

Overalt i verden advarer man imod at bruge antidepressiva til børn og unge, fordi det blev vist i FDA's store meta-analyse, at de øger risikoen for selvmord (12). Langt de fleste selvmord blev imidlertid udelukket af FDA's analyse (1). Antidepressiva øger også risikoen for selvmord hos voksne med depression (1), og selvfølgelig også hos børn og voksne, der ikke har en psykiatrisk lidelse. Vi påviste i 2016, at antidepressiva øger risikoen for selvmord hos raske frivillige forsøgspersoner (17) og hos midaldrende kvinder, som fik et antidepressivum eller placebo i forsøg ved stressinkontinens (18), og vi har for nylig sammenfattet resultaterne (19). Man bør i Patienthåndbogen advare imod den øgede selvmordsrisiko, som antidepressiva forårsager, uanset alder. Antidepressiva har den specielle effekt, at patienter, der begår selvmord, ofte gør det meget uventet og med voldelige metoder (1,4). Derfor er rådet om at søge læge, hvis man får selvmordstanker, ofte til ingen verdens nytte. Man burde gøre opmærksom på, at kognitiv adfærdsterapi reducerer risikoen for selvmord og derfor er en langt mere rationel og evidensbaseret behandling af depression end antidepressiva, som bør undgås (20).

4. "Hvor længe bør jeg bruge antidepressiv medicin?"

Kessing skriver: "Den første gang du tager medicin for depression, er det almindeligt at fortsætte med medicinen i 8 til 10 måneder efter, at de depressive symptomer er lettet. Hvis det er anden gang, du tager medicin for depression, kan det være nyttigt at fortsætte behandlingen i et til to år. Ved en eventuel tredje episode kan det være en god ide at tage medicinen i flere år, eventuelt på ubestemt tid".

Dette er meget dårlige råd at give patienterne. Jo længere, man har taget antidepressiva, jo større er risikoen for, at man udvikler afhængighed og ikke evner nogensinde at trappe ud igen. Finske data har vist, at selv fem år efter patienter er startet med antidepressiva, er næsten halvdelen fortsat i behandling med det samme præparat eller et andet præparat (1):



Kurven flader langsomt ud, hvorfor det ser ud til, at en betragtelig del af patienterne fortsætter med behandlingen livet ud. Dette er svært u hensigtsmæssigt, idet studier både hos dyr og mennesker tyder stærkt på, at antidepressiva kan fremkalde permanente hjerneskader (1,21-29).

5. "Kan jeg blive afhængig af antidepressiv medicin?"

Kessing skriver: "Nej, man bliver ikke afhængig af antidepressiv medicin. Men enkelte oplever ubehag i forbindelse med, at behandlingen stopper. Pludselig ophør med medicinen kan give symptomer som prikkende fornemmelse og følelsesløshed, "elektriske stød", svimmelhed, hovedpine, søvnproblemer, kvalme og irritabilitet (seponeringsyndrom). Symptomerne er normalt milde og går over af sig selv i løbet af dage til få uger. For at undgå disse gener tilråder man derfor langsom nedtrapning af behandlingen, f.eks. over fire uger. Medicinen giver heller ikke nogen rusfølelse".

Det er forkert at skrive, at man ikke bliver afhængig af antidepressiva. Abstinenssymptomerne, ofte kaldt ophørssymptomer beskrives med samme termer for benzodiazepiner som for SSRIs og var meget lig hinanden for 37 af 42 påviste symptomer (30). I en undersøgelse, som Kessing ovenikøbet er førsteforfatter på, var 57% af 500 danske patienter enige i sætningen: "Når du har taget antidepressive midler over en længere periode, er det svært at stoppe med at tage dem" (31), og i en anden undersøgelse nævnte 55 % af 1.829 patienter i New Zealand, at antidepressiva giver ophørssymptomer, som 25% betegnede som alvorlige (32). Det kan tage mange måneder, i nogle tilfælde år, at trappe patienter ud af antidepressiva (1,21). I 2003 offentliggjorde Verdenssundhedsorganisationen en rapport, der bemærkede, at tre SSRI-præparater (fluoxetin, paroxetin og sertralin) var blandt de 30 højest rangerede stoffer, for hvilke stofafhængighed nogensinde var blevet indberettet (1,33).

At antidepressiva ikke giver nogen rusfølelse, kan også diskuteres. Det er veldokumenteret og fremgår af indlægssedlerne, at antidepressiva kan give eufori, som kan gå over i mani. Det er der nok nogen, der vil kalde en rusfølelse.

Afslutning

Jeg ser frem til redaktionens svar på mit brev. Jeg vil gerne gøre opmærksom på, at redaktionen ikke kan fralægge sig sit ansvar og intet foretage sig ved at tale om "faglig uenighed", hvilket man tit kan opleve, når man fremlægger ubekvemme, men indiskutable fakta. Som anført ovenfor, er sagen langt alvorligere end faglig uenighed. Den drejer sig om alvorlig misinformation af patienter, pårørende og andre borgere. Og det er vel netop i Patienthåndbogen, at patienter og pårørende opsøger informationer, fordi de tror, de er pålidelige.

Litteraturreferencerne følger nedenfor.

venlig hilsen,



Peter C Gøtzsche
professor, dr.med., cand.scient.
direktør for det Nordiske Cochrane Center, Rigshospitalet

Referencer

- 1 Gøtzsche PC. Deadly psychiatry and organised denial. Copenhagen: People's Press; 2015.
- 2 Ditzel EE. Psykiatri-professor om DR-historier: "Skræmmekampagne der kan koste liv". 11. april 2013. <http://journalisten.dk/comment/20033>.
- 3 Lucassen P, Eveleigh R, van Weel C, Voshaar RO, Speckens A. Patients' opinions about discontinuation of inappropriate long-term antidepressant use: a qualitative study. 2014 NAPCRG Annual Meeting, 22 Nov 2014. <http://www.napcrg.org/Conferences/AnnualMeeting/AbstractSearch?m=6&s=12127>.
- 4 Healy D. Let them eat Prozac. New York: New York University Press; 2004.
- 5 Lacasse JR, Leo J. Serotonin and depression: a disconnect between the advertisements and the scientific literature. PLoS Med 2005;2:e392.

- 6 Hindmarch I. Expanding the horizons of depression: beyond the monoamine hypothesis. *Hum Psychopharmacol* 2001;16:203-218.
- 7 Whitaker R. Den psykiatriske epidemi: illusionen om mirakelpillen. Søborg: Psykovision; 2013.
- 8 Angoa-Pérez M, Kane MJ, Briggs DI. et al. Mice genetically depleted of brain serotonin do not display a depression-like behavioral phenotype. *ACS Chem Neurosci* 2014;5:908–19.
- 9 Castrén E. Is mood chemistry? *Nat Rev Neurosci* 2005;6:241–6.
- 10 Hyman SE, Nestler EJ. Initiation and adaptation: a paradigm for understanding psychotropic drug action. *Am J Psychiatry* 1996; 153(2):151-62.
- 11 Sterll B. Den psykiatriske epidemi. *Psykolognyt* 2013;20:8-11.
- 12 Laughren TP. Overview for December 13 Meeting of Psychopharmacologic Drugs Advisory Committee (PDAC). 2006 Nov 16. Available online at: www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4272b1-01-FDA.pdf.
- 13 Spielmans GI, Gerwig K. The efficacy of antidepressants on overall well-being and self-reported depression symptom severity in youth: a meta-analysis. *Psychother Psychosom* 2014;83:158–64.
- 14 Hetrick SE, McKenzie JE, Cox GR, et al. Newer generation antidepressants for depressive disorders in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11:CD004851.
- 15 Greenberg RP, Bornstein RF, Greenberg MD, et al. A meta-analysis of antidepressant outcome under “blinder” conditions. *J Consult Clin Psychol* 1992; 60:664-9.
- 16 Hróbjartsson A, Gøtzsche PC. Placebo interventions for all clinical conditions. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;1:CD003974.
- 17 Bielefeldt AØ, Danborg PB, Gøtzsche PC. Precursors to suicidality and violence on antidepressants: systematic review of trials in adult healthy volunteers. *J R Soc Med* 2016;109:381-392.
- 18 Maund E, Guski LS, Gøtzsche PC. Considering benefits and harms of duloxetine for treatment of stress urinary incontinence: a meta-analysis of clinical study reports. *CMAJ* 2016;14 November. <http://www.cmaj.ca/lookup/doi/10.1503/cmaj.151104>.
- 19 Gøtzsche PC. Antidepressants increase the risk of suicide and violence at all ages. 16 Nov 2016. <https://www.madinamerica.com/2016/11/antidepressants-increase-risk-suicide-violence-ages/>
- 20 Hawton K, Witt KG, Taylor Salisbury TL, Arensman E, Gunnell D, Hazell P, Townsend E, van Heeringen K. Psychosocial interventions for self-harm in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 5: CD012189.
- 21 Breggin P. Psychiatric drug withdrawal: a guide for prescribers, therapists, patients, and their families. New York: Springer Publishing Company; 2013.
- 22 El-Mallakh RS, Gao Y, Roberts RJ. Tardive dysphoria: the role of long term antidepressant use in inducing chronic depression. *Medical Hypotheses* 2011; 76:769–73.

- 23 Hogan C, Nourya JL, Healy D, et al. One hundred and twenty cases of enduring sexual dysfunction following treatment. *Int J Risk Saf Med* 2014;26:109–16.
- 24 Shipko S. Playing the odds, revisited. <http://www.madinamerica.com/2014/07/shooting-odds-revisited/>
- 25 Belaise C, Gatti A, Chouinard VA, et al. Patient online report of selective serotonin reuptake inhibitor-induced persistent postwithdrawal anxiety and mood disorders. *Psychother Psychosom* 2012;81:386-8.
- 26 Csoka AB, Bahrack A, Mehtonen OP. Persistent sexual dysfunction after discontinuation of selective serotonin reuptake inhibitors. *J Sex Med* 2008;5:227-33.
- 27 Bahrack AS. Persistence of sexual dysfunction side effects after discontinuation of antidepressant medications: emerging evidence. *Open Psychol J* 2008;1:42-50.
- 28 Maciag D, Simpson KL, Coppinger D, et al. Neonatal antidepressant exposure has lasting effects on behavior and serotonin circuitry. *Neuropsychopharmacology* 2006;31:47–57.
- 29 Simonsen AL, Danborg P, Gøtzsche PC. Persistent sexual dysfunction after early exposure to SSRIs: systematic review of animal studies. *Int J Risk Saf Med* 2016;28:1–12.
- 30 Nielsen M, Hansen EH, Gøtzsche PC. What is the difference between dependence and withdrawal reactions? A comparison of benzodiazepines and selective serotonin re-uptake inhibitors. *Addiction* 2012;107:900–8.
- 31 Kessing L, Hansen HV, Demyttenaere K, et al. Depressive and bipolar disorders: patients' attitudes and beliefs towards depression and antidepressants. *Psychological Medicine* 2005;35:1205-13.
- 32 Read J, Cartwright C, Gibson K. Adverse emotional and interpersonal effects reported by 1829 New Zealanders while taking antidepressants. *Psychiatry Res* 2014;216:67-73.
- 33 Medawar C, Hardon A. *Medicines out of Control? Antidepressants and the conspiracy of goodwill*. Netherlands: Aksant Academic Publishers; 2004.