

12. maj 2017

Til laegehaandbogen@dadl.dk

Artiklen: "SSRI, antidepressivum" i Patienthåndbogen

Jeg tillader mig at gøre opmærksom på, at der i speciallæge Poul Videbechs artikel i Patienthåndbogen, "SSRI, antidepressivum", fortsat forekommer åbenlyse fejl og meget misvisende oplysninger, som for nogle vedkommende er direkte skadelige for patienterne. De bør rettes uden unødigt forsinkelse. Jeg påpegede fejlene i et brev til redaktionen den 27. februar. I sin reviderede artikel fra 18. april har Videbech rettet enkelte fejl, men har tilføjet nye, så helhedsbilledet er det samme.

<https://www.sundhed.dk/borger/patienthaandbogen/psyke/sygdomme/laegemidler/ssri-antidepressivum/>

1. Effekten af SSRI på depression

Videbech skrev tidligere under Fakta: "SSRI er normalt ikke særligt effektive ved let depression, men ved moderat til svær depression vil 60% opleve bedring". Han har nu skrevet 67% i stedet for 60%.

Det er meget misvisende. Vi benytter placebokontrollerede forsøg for at finde ud af, hvilken effekt medicinen har, og i sådanne forsøg er det omkring 50%, der oplever bedring på aktivt stof og 40% på placebo (1-3). Det er ikke en placeboeffekt, at 40% bliver bedre på placebo, det er hovedsagelig udtryk for, at mange ville få det bedre også helt uden behandling, idet dette er det naturlige forløb af en depression (se nedenfor).

Det er imidlertid ikke engang 10% af patienterne, der vil opleve bedring, når de får et SSRI, i forhold til når de får placebo. I virkeligheden er det stort set ingen. Det er nemlig kun psykiaterne, der noterer bedring i forsøgene. I de samme forsøg mærkede børn og unge ikke nogen bedring (4,5), og voksne mærker stort set heller ingen bedring (6) (forsøgene hos voksne var lavet med ældre antidepressiva).

Det er også misvisende at hævde, at SSRI er effektive ved moderat til svær depression (hvilket Videbech gør senere i teksten, se nedenfor). Langt de fleste forsøg er nemlig netop udført blandt patienter med svær eller meget svær depression(7). Man har i mange år hævdet, at SSRI virker bedre ved svær depression end ved lettere grader af depression, men de målte forskelle er meget små. I en dansk metaanalyse fra 2017 af 131 forsøg og 27.422 patienter fandt man, at forskellen mellem aktivt stof og placebo var 2.7 for patienter, der var meget svært deprimerede (Hamilton-score over 23), mens den var 1.3 for lettere grader af depression (8). Ingen af disse forskelle er klinisk relevante. Den mindste forskel, man lige netop kan registrere, er 5-7 på Hamilton-skalaen (9,10).

Det ville derfor være i overensstemmelse med de videnskabelige kendsgerninger, hvis Videbech skrev, at patienterne ikke kan forvente at opleve nogen bedring af medicinen, når de behandles med SSRI, men at den bedring, de mærker, skyldes depressionens naturlige forløb.

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

Videbech skriver forsat, at forskningen viser, at symptomerne på depression skyldes "kemiske forandringer i hjernen. Disse forandringer kan igen udløses af mange forskellige faktorer, men langvarigt svært stress er en af dem". Ifølge Torben Schroeder, som er chefredaktør for Lægehåndbogen, har Videbech oplyst, at der er

nogle sproglige misforståelser. Fx mener Videbech, at når der står, at "symptomerne skyldes", betyder det ikke, at "depressionen skyldes". Videbech prøver vha. sproglige finurligheder at slippe ud af den knibe, at han i mange år, også for nylig (se nedenfor), har hævdet, at man bliver depressiv, fordi man har en kemisk ubalance. Man kan ikke forvente, at patienterne, som Videbechs artikel er skrevet til, vil fange de akademiske subtiliteter, Videbech forsøger sig med. Når de læser, at symptomerne skyldes, vil de tro, at depressionen skyldes. Og faktisk er det patienterne, der har ret, ikke Videbech. Diagnosen depression er en rent symptomatisk diagnose, og man bruger symptomerne til at stille diagnosen. Derfor er det ganske umuligt at hævde, at det drejer sig om to forskellige ting.

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 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 insulineksempel.

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 (11). 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 (12). 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 løggen skadelig (1).

Hypotesen om at deprimerede patienter mangler serotonin, er blevet overbevisende forkastet (1,13-15). Nogle lægemidler, der sænker serotonin, synes også at virke på depression (13,16), 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 (17).

Der er meget andet, der taler imod skrønen om den kemiske ubalance, fx tager det som bekendt uger, før antidepressiva "virker" (18), 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 (15).

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 skaber en kemisk ubalance (19).

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" (20).

3. Hvorfor skal patienterne overtales til at holde fast i behandlingen?

Videbeck skriver fortsat, at "Et af problemerne med antidepressiv medicin er, at virkningen typisk først indtræder efter flere ugers behandling, mens bivirkningerne kommer med det samme. Det betyder, at den syge har brug for stor støtte fra sin læge, psykiater eller psykolog for at holde fast i behandlingen, så den får en chance for at virke. Det er også vigtigt, at eventuelle pårørende støtter den syge".

Da det ser ud til, at SSRI overhovedet ikke virker på depression, set fra patienternes synspunkt (1), hvorimod der ikke er tvivl om bivirkningerne, er det meget uheldigt, at psykiatere anbefaler, at patienterne skal overtales til at holde fast i behandlingen. Især fordi jo længere, man er i behandling, jo større er risikoen for at udvikle afhængighed, og dermed bliver det sværere nogensinde at holde op igen, ganske som vi kender det for benzodiazepinerne (1,21).

SSRI er så dårlige præparater, at der dropper lige så mange patienter ud af forsøgene, når de får medicin, som når de får placebo (22), og i klinisk praksis er halvdelen af patienterne holdt op med at tage medicinen efter kun to måneder (23). Det taler sit tydelige sprog om, at vi IKKE skal forsøge at overtale patienterne til at tage SSRI. Det er yderst fornuftigt, at patienterne vægrer sig mod at tage denne medicin.

4. Depressioner kan ikke kureres med medicin

Videbeck skriver i den reviderede udgave: "Depressionssygdommen er ofte forårsaget af langvarige forandringer og alvorlige psykologiske belastninger som fx stress. Dette kan medføre kemiske ændringer i hjernen og resten af kroppen, som kan modvirkes af medicinen. Sygdommens symptomer kan i bedste fald forsvinde i forbindelse med SSRI-behandling, men ofte består der desværre såkaldte restsymptomer. Selvom den psykologiske belastning kan man derimod måske - men ikke altid - bearbejde ved hjælp af psykoterapi."

Depressioner kan ikke kureres med medicin og skyldes ikke kemiske forandringer i hjernen. Det er der ingen videnskabelige holderpunkter for at antage. Man har aldrig nogensinde kunnet påvise, at patienter med depression har et andet serotonin-indhold i hjernen end raske personer. Tværtimod er der særdeles gode holdepunkter for at sige, at det ikke er tilfældet. Det er også misvisende at sige, at symptomerne i bedste fald kan forsvinde ved medicinsk behandling, og at psykoterapi måske kan bearbejdes ved psykoterapi. Man får det indtryk, at medicinen er psykoterapi klart overlegen - den virker jo tilsyneladende på årsagen, en (ikke eksisterende) kemisk ubalance, hvorimod psykoterapi bare har noget med en psykologisk belastning at gøre. Da sygdommen ER disse belastninger eller symptomer, og da psykoterapi har effekt på dem, i modsætning til medicin (1), forholder det sig lige omvendt af, hvad Videbeck beskriver. Senere i teksten (Hvordan foregår behandlingen med SSRI?) skriver Videbeck at "medicinen kun dæmper symptomerne, men ikke grundlæggende fjerner årsagerne til depressionen". Det er jo selvmodsiggende, at han så alligevel fremstiller det som om, at medicinen kan noget særligt, som psykoterapi ikke kan, og at han hævder, at medicin kan kurere en depression. Det kan medicinen ikke.

5. Hvordan virker SSRI?

Videbeck har tilføjet temmelig meget i dette afsnit, øjensynlig for at opretholde illusionen om den kemiske ubalance. Han skriver bla.: "Det har også vist sig, at serotonin-systemet har betydning for vores intellektuelle evner og sågar for impulsivitet. Fx har undersøgelser af hjernen på mennesker, der har begået selvmord med voldelige metoder, vist lavere indhold af serotonin i bestemte områder af hjernen sammenlignet med mennesker, der er døde af anden årsag. Scanningsundersøgelser af patienter, der overlevede selvmordsforsøg har bekræftet disse fund."

Vi ved ikke, hvilke undersøgelser, Videbeck refererer til, men jeg ved, at scanningsundersøgelser i psykiatrien er meget upålidelige, og at der ofte er udtalt bias. Jeg beskriver i min bog, hvorfor vi skal være meget

varsomme med at stole på sådanne undersøgelser (1). Undersøgelser af hjernekemien hos afdøde må også være temmelig tvivlsomme. Der sker jo meget med kemien i kroppen efter døden, og uanset, hvad man måtte kunne måle af forskelle, kunne det skyldes forskelle i den medicin, patienterne indtog, før de døde.

Det er veldokumenteret, at der er noget helt andet på spil end det, Videbech beskriver. Folk, der har begået selvmord med voldelige metoder, fx hængning eller skydning eller ved at springe ud foran et tog, har meget ofte gjort det pga. abstinenssymptomer, fx når de var løbet tør for piller. Eller de har gjort det pga. medicinens bivirkninger ved normal indtagelse, hvor særligt akatisi (en ekstrem form for rastløshed, der disponerer for både selvmord og vold) er en af de skadevirkninger, der øger risikoen for voldelige selvmord (1).

Videbech skrev oprindeligt, at SSRI virker på serotoniniveauet i hjernen "næsten uden at virke på alle de øvrige stoffer, som også er vigtige for normal hjernefunktion. På denne måde har man opnået at begrænse bivirkningerne meget, sammenlignet med de ældre typer antidepressiv medicin. Man kan sige, at SSRI er mere 'smal-spektrede'".

Nu skriver Videbech: "... næsten uden at virke direkte på alle de øvrige stoffer...". Den eneste forskel er ordet "direkte". Igen en akademisk subtilitet, som er irrelevant for patienterne. Om virkningen på de øvrige signalstoffer er direkte eller indirekte, er jo ligegyldigt. SSRI er bestemt ikke "smal-spektrede" i deres virkninger, tværtimod. Af samme grund er det meget misvisende at kalde disse stoffer for selektive serotonin genoptagelseshæmmere, hvilket er deres officielle betegnelse, som firmaerne har fundet på. Der er over 100 neurotransmittere, som samvirker i et meget kompliceret netværk, så der er ingenting, der påvirker et sted i dette netværk, som med rimelighed kan kaldes for selektivt. Skubber man ét sted i netværket, skabes der en lang række forandringer andre steder, i andre transmittersystemer. Extrapyramidale symptomer (ufrivillige bevægelser), fx akatisi (1), er almindeligt forekommende skadevirkninger, og SSRI kan forårsage tardiv dysfori, og også tardiv dyskinesi, ligesom antipsykotika meget ofte gør (24-26), og man formoder, at det er fordi, de påvirker dopamin-balancen. I øvrigt er der serotoninreceptorer overalt i kroppen, så også af denne grund er det meget misvisende at tale om selektiv behandling, og skadevirkningerne er tilsvarende mangeartede og hyppige, fra mange organsystemer.

Videbech har et helt nyt afsnit i den reviderede udgave: "De seneste år har det vist sig, at SSRI har andre virkninger, som man ikke ved om er relaterede til effekten på serotonin. Fx øger de mængden af såkaldte cortisolreceptorer i kroppen. Det betyder, at kroppen får lettere ved at dæmpe den forøgede koncentration af stresshormon (cortisol), som ses i mange tilfælde af depression. Antidepressiv medicin påvirker også nydannelsen af nerveceller, som kan foregå i den struktur i hjernen, der hedder hippocampus. Dette er interessant, fordi netop hippocampus viser svind hos nogle (men ikke alle) patienter med depression. Hippocampus har bl.a. betydning for hukommelsen. SSRI har således mange andre virkninger end bare at øge serotonin mellem nervecellerne".

Dette afsnit er meget misvisende og har til formentlig til formål at overbevise patienterne om, at antidepressiva gør meget godt for dem, selvom det slet ikke er tilfældet. Når der kommer nydannelse af nerveceller, skyldes det næsten altid, at man forinden har skadet hjernen, fx med elektroshock eller psykofarmaka (1,27,28), men Videbech fremstiller det som noget positivt. Han mener også, at depression giver hjernesvind og demens. Jeg har studeret forskningslitteraturen indgående, inklusive en observationel undersøgelse (29), Videbech engang sendte til mig, som han syntes var interessant, fordi "den metodologisk er i top". Det er den ikke. Scanningerne var ikke blindede; forskellene var meget små og kunne skyldes spontan remission; en påberåbt korrelation mellem varigheden af en ubehandlet depression og volumen af grå substans var meget lille og byggede på åbenlyst utilladelig statistik, idet fordelingen var meget langt fra at være Gaussisk; og selv hvis vi valgte at tro på denne korrelation, fortæller den os ingenting, fordi patienter, der har gået kort tid eller lang tid med en ubehandlet depression overhovedet ikke er sammenlignelige. Forskningen tyder meget på, at det er medicinen, der giver demens, ikke sygdommen (1,27,28). Da psykofarmaka er så almindeligt anvendt, er en stor del af den demens, vi ser i dag, iatrogen, dvs. forårsaget af

lægerne. En 17-års-opfølgning af Framingham-studiet fandt, at antidepressiva øgede risikoen for at udvikle demens med 50% (30). Benzodiazepiner synes at fordoble risikoen for demens (31).

I 2014 skrev Poul Videbech, at depression fordobler risikoen for demens, og at antidepressiva kan hjælpe hjernen med at regenerere (32). Han henviste til en meta-analyse (33), som er ganske typisk for psykiatrisk forskning. Den nævner overhovedet ikke noget om tidligere behandling, og der var ikke den mindste antydning af, at den øgede risiko for demens kunne skyldes medicinen, selvom det er langt mere sandsynligt.

6. Hvordan foregår behandlingen med SSRI?

Videbech har ændret "I de fleste tilfælde" til "I mange tilfælde" i dette afsnit: "I de fleste tilfælde vil man allerede efter knap en uges behandling kunne mærke begyndende bedring af symptomerne. Men i nogle tilfælde kan bedringen indtræde efter op til 6 uger. Der kan fortsat komme mere effekt over de næste måneder".

Som nævnt ovenfor kan patienterne ikke mærke nogen bedring af medicinen. Det, de bemærker, er sygdommens naturlige bedring, som ville være indtrådt også uden behandling. Det er desuden helt forkert at sige, at man i de fleste tilfælde kan mærke bedring efter en uge. En meta-analyse af 37 forsøg viste, at i den første uge faldt Hamilton-scoren i medicingruppen fra ca 21 (svær depression) til ca 18.5 (34), dvs. med kun 2.5, hvilket er så lidt, at patienterne ikke kan mærke det. Det tager ca 3 uger, før de kan mærke nogen forskel, og så er det ikke engang medicinens fortjeneste, men sygdommens spontane forløb, idet en tilsvarende bedring ses i placebogruppen, som bare kommer lidt senere (34); se figuren.

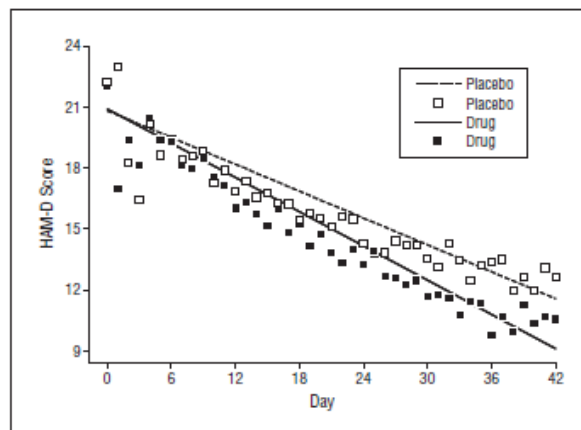
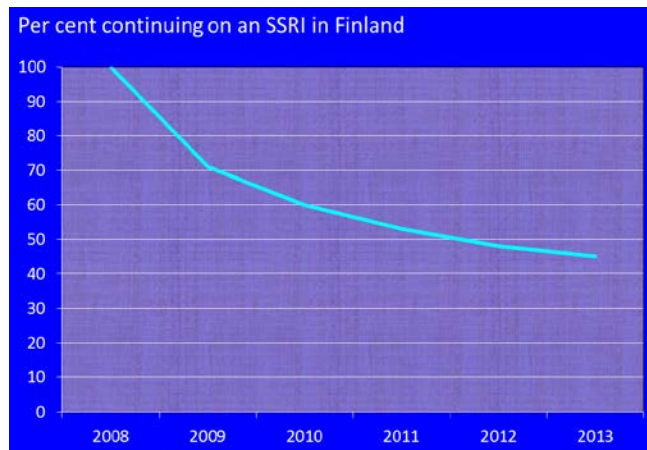


Figure. Observed vs estimated depression severity time trends for drug vs placebo in 37 adult and geriatric studies. HAM-D indicates Hamilton Depression Scale.

Videbech skriver fortsat: "Det er vigtigt ikke at stoppe med behandlingen når tilstanden bedres, eller man føler sig helt rask. Man bør fortsætte med samme dosis i mindst 6 måneder for at stabilisere tilstanden. Risikoen for tilbagefald det næste halve års tid er nemlig meget stor ... Har man haft flere depressioner, eller er depressionen kommet for første gang efter 50 års alderen, bør man overveje at fortsætte længere tid evt. livslangt med behandlingen. Dette bør man diskutere grundigt med sin læge".

Man gør give det stik modsatte råd af det råd, Videbech giver. Det vigtige er nemlig at trappe langsomt ud af behandlingen så hurtigt som muligt, idet risikoen for afhængighed stiger, jo længere tid, man tager antidepressiva. Risikoen for at udvikle permanente hjerneskader stiger også (1). Abstinenssymptomerne er stort set de samme, som dem, der ses efter benzodiazepiner (21). Rigtig mange patienter bliver afhængige af SSRI og kan ikke holde op igen. Det ses tydeligt på denne kurve (1):



Fem år efter, at personer i Finland er startet på et SSRI, er næsten halvdelen fortsat i behandling med det samme SSRI eller et andet SSRI. SSRI bruges også til andet end depression, fx angst, men i begge tilfælde er det forkert at fortsætte behandlingen i årevis, og endnu værre at fortsætte livslangt.

Videbech skriver: "Hvis der ikke er effekt af behandlingen, bør man ikke øge dosis på egen hånd. Dette kan man i mange tilfælde gøre i samråd med sin læge".

Forsøg, der har sammenlignet forskellige doser, har ret samstemmende vist, at der ikke er øget effekt af øget dosis (35,36), hvilket ikke er så mærkeligt for præparater, der ikke virker for patienterne. Selvfølgelig findes der meta-analyser sponsoreret eller udført af medicinalfirmaerne, der påstår, at der er en dosis-responssammenhæng, men det er der ikke, hvilket lægemiddelmyndighederne da også har erkendt (35). Derfor er det et dårligt råd at give, at man skal øge dosis ved utilstrækkelig effekt. Man skulle hellere trappe langsomt ud af medicinen. Det eneste, man får ud af at øge dosis, er, at der kommer flere skadevirkninger, og at det bliver sværere nogensinde at holde op med medicinen.

Der er mange forsøg, der har set på, hvor længe man skal fortsætte med behandlingen. I disse forsøg randomiseres patienterne til fortsat behandling eller til placebo, evt. efter en kortere "udvaskningsperiode", hvor ingen af patienterne får nogen behandling. Disse forsøg er groft upålidelige, idet man påfører nogen af patienterne i placebogruppen abstinenssymptomer (1). Forsøgene svarer derfor til, at man vil undersøge, om kroniske alkoholikere fortsat har brug for alkohol, og så randomiserer man til fortsat alkohol eller ingen alkohol. Resultatet er givet på forhånd.

Videbech har tilføjet et nyt afsnit: "Forskningen i effekten af SSRI viser, at gives stofferne til mennesker med lette depressioner, har de ikke noget særlig effekt. Men jo sværere depressionen er, jo mere sandsynligt er det, at man får gavn af medicinen. Derfor anbefaler man ikke at bruge medicin til lette depressioner. Der er dog en vigtig undtagelse fra denne regel. Har man tidligere haft en svær depression og begynder at få symptomer igen, er det vigtigt hurtigt at komme i behandling. For det, som i dag er en let depression, kan hurtigt udvikle sig til en svær".

Det er misvisende at hævde, at SSRI er effektive ved moderat til svær depression. Langt de fleste forsøg er nemlig netop udført blandt patienter med svær eller meget svær depression (7). Man har i mange år hævdet, at SSRI virker bedre ved svær depression end ved lettere grader af depression, men de målte forskelle er meget små. Som omtalt ovenfor fandt man i en dansk metaanalyse fra 2017 af 131 forsøg og 27.422 patienter, at forskellen mellem aktivt stof og placebo var 2.7 for patienter, der var meget svært deprimerede (Hamilton-score over 23) (8). Denne effekt er ikke klinisk relevant. Den mindste forskel, man lige netop kan registrere, er 5-7 på Hamilton-skalaen (9,10). Og så er effekten endda overvurderet, fordi forsøgene ikke har været ordentligt blindede (1).

Videbech har tilføjet yderligere et nyt afsnit: "Generelt gælder, at jo længere depressionen har stået på - måneder eller år - jo sværere er den at behandle både med medicin og psykoterapi. Dette skyldes sandsynligvis dels, at skadevirkningerne på ens sociale liv efterhånden er blevet alvorlige. Man har måske mistet sit arbejde og er blevet socialt isoleret. Måske kan langvarig ubehandlet depression skade hjernen. Mange mennesker går meget længe med en depression, før de opsøger behandling, og der går måske endnu længere tid, før lægen stiller den rette diagnose. Dette øger risikoen for, at depressionen bliver kronisk, hvilket sker i omkring 20-30% af tilfældene".

Nogle psykiatere hævder det samme om psykoser, at jo længere, de har været ubehandlet, jo sværere er de at behandle. Denne opfattelse stammer fra observationelle studier, hvor tiden før behandlingen startede, varierede fra patient til patient. Sådanne studier er ikke upålidelige. Det er jo de mest syge, som går i længst tid, inden de bliver sat i behandling, så udfaldet for de to grupper af patienter kan ikke sammenlignes.

Det er heller ikke dokumenteret, at ubehandlet depression skader hjernen, hvorimod det er veldokumenteret, at antidepressiva skader hjernen, og at disse skader kan være irreversible (1,24,27,28,37-47).

7. Hvilke bivirkninger er der ved SSRI behandling?

Videbech nævner kvalme, uheldig påvirkning af sexlivet (nedsat lyst til sex, besvær med rejsning, nedsat smøring af skeden under samleje, besvær med at få orgasme), angst, søvnforstyrrelser, sved, nattesved, og ligeglathed eller "fladhed" ved behandlingen.

Videbech nævner ikke andre bivirkninger. Der står fx ikke noget om afhængighed, akatisi, eufori, mani, og meget andet, hvilket kan føre til yderligere diagnoser, fordi lægerne ofte tolker bivirkninger som om de var symptomer på nye sygdomme (1,27,28).

Der står heller ikke noget om de mest alvorlige skadevirkninger. Overalt i verden advarer man imod at bruge antidepressiva til børn og unge, fordi de øger risikoen for selvmord (1), hvilket blev påvist i en meta-analyse af 100.000 patienter i 2006, som den amerikanske sundhedsstyrelse (FDA) gennemførte (2). Langt de fleste selvmord blev imidlertid udelukket af FDA's analyse (1), så problemet er langt værre end FDA oplyste om. Antidepressiva øger fx også risikoen for selvmord hos voksne med depression (1), og også hos børn og voksne, der ikke har en psykiatrisk lidelse. Ved at bruge FDA's egne kriterier, påviste vi i 2016, at antidepressiva øger risikoen for selvmord hos voksne, raske frivillige forsøgspersoner (48) og hos midaldrende kvinder, som fik et antidepressivum eller placebo i forsøg ved stressinkontinens (49), og vi har for nylig sammenfattet resultaterne (50).

Man bør i Patienthåndbogen advare imod den øgede selvmordsrisiko, som antidepressiva forårsager, uanset alder, og uanset om man er syg eller ej. Antidepressiva har den specielle effekt, at patienter, der begår selvmord, ofte gør det meget uventet og med voldelige metoder (1,13,27,28). Derfor er det gængse råd om at søge læge, hvis man får selvmordstanker, ofte til ingen verdens nytte.

Videbech burde gøre opmærksom på, at kognitiv adfærdsterapi reducerer risikoen for selvmord (51) og derfor er en langt mere rationel og evidensbaseret behandling af depression end antidepressiva, som bør undgås. Se også punkt 9 nedenfor.

8. Afhængighed?

Videbech skriver fortsat: "Mange er bange for at blive afhængige, hvis de bruger nervemedicin. Denne type medicin som anvendes mod depressioner giver ingen ruseffekt eller umiddelbar lykkefølelse og heller ikke afhængighed", men har nu tilføjet: "der kan sammenlignes med fx de såkaldte benzodiazepiner (fx stesolid)".

Tilføjjelsen gør ikke sagen bedre, for den er også forkert. Det er en meget alvorlig fejl at skrive, at SSRI ikke giver afhængighed. Det gør de, og abstinenssymptomerne er som nævnt stort set de samme som for benzodiazepiner (21). Afhængigheden er den vigtigste årsag til, at næsten halvdelen af dem, der starter på et SSRI, fortsat er på et SSRI fem år senere, se kurven ovenfor.

I en undersøgelse, som Videbechs kollega, professor Lars Kessing 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" (52), og i en anden undersøgelse nævnte 55% af 1.829 patienter i New Zealand, at antidepressiva giver ophørssymptomer, som 25% betegnede som alvorlige (53). Det kan tage mange måneder, i nogle tilfælde år, at trække patienter ud af antidepressiva (1,27). 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 (1,54).

Videbech har tilføjet om benzodiazepiner: "Sidstnævnte type afhængighed kan være meget farlig og livstruende. Fx kan man få svære psykoser og epileptiske anfald. Desuden er det karakteristisk, at man ved afhængighed af stesolidpræparater skal have større og større doser for at opnå samme effekt".

Dette er også misvisende. Abstinenssymptomerne er stort set de samme for antidepressiva (21), og de omfatter også psykoser og kramper. Og det er jo ikke noget kriterium for afhængighed, at man skal kræve større og større doser. Folk, der er afhængige af tobak, ryger jo i reglen det samme antal daglige cigaretter i årevis.

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.

Videbech har omskrevet sidste afsnit, slettet betegnelsen [antidepressivt nedtrapningssyndrom](#), som ellers er meget sigende og fortsat findes i Patienthåndbogen, og har tilføjet noget nyt: "Har man taget et SSRI gennem længere tid, typisk en par måneder og stopper brat med medicinen, vil omkring 30-40% opleve ubehagelige ophørssymptomer. Mange beskriver en "følelse af elektriske stød", andre bliver svimle og psykisk urolige. Man kan også få symptomer, der minder om en slem influenza: muskelsmerter, tåre- og næseflåd, ondt i maven osv. Dette kan være skræmmende, specielt hvis man ikke er orienteret om det på forhånd. Disse problemer kan man undgå eller mindske betydeligt ved at nedtrappe langsomt, når man vil ophøre med behandlingen, frem for at slutte brat. Man kan evt. aftrappe over et par måneder, hvor særligt ændringerne imod slutningen af perioden skal være små. Det er derfor vigtigt at planlægge aftrapningen omhyggeligt sammen med lægen".

Det hænger ikke sammen, at Videbech hævder, at man ikke bliver afhængig, og så alligevel anbefaler langsom udtrapning pga. afhængighedssymptomer (hvilket nogle kalder nedtrapningssymptomer eller ophørssymptomer, men de sproglige finurligheder er jo ligegyldige). Der burde have stået, at det kan være farligt at slutte brat, ganske som Videbech har tilføjet det for benzodiazepiner. Det øger nemlig risikoen for både selvmord og vold, som i værste fald kan føre til mord (1,27).

9. Hvor effektivt er medicin og samtalebehandling?

Videbech skriver fortsat: "Forskere har lavet forsøg, hvor effekten af medicin er blevet sammenlignet med placebo - kalktabletter - uden at hverken læge eller patient ved, hvem der har fået hvad før bagefter. Disse undersøgelser viser, at den såkaldte placeboeffekt (dvs. effekten af kalktabletterne) er meget høj - måske helt oppe på 40-50%".

Dette er helt forkert. Man kan ikke måle placeboeffekten som en før-efter effekt i en gruppe patienter, som har fået placebo. Den bedring, man ser, skyldes nemlig ikke placebo, men hovedsagelig sygdommens spontane forløb. Hvis man skal undersøge effekten af at give en placebopille, skal man randomisere patienterne til placebo eller ingenting. Vi har lavet flere meta-analyser af sådanne forsøg, ved alle sygdomme, og i vores nyeste analyse indgik der 234 forsøg ved 60 forskellige tilstande (55). Vi fandt for det meste ret små effekter, og ikke nogen effekt på depression, og disse effekter kunne ikke sikkert adskilles fra hildethed (bias) ved effektvurderingen, idet det ikke er muligt at blinde en gruppe, som slet ikke får nogen behandling.

Det er vigtigt at vide, hvad en placeboeffekt er, og hvordan man måler den. 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 placeboeffekten. Dette argument er meget misvisende.

Videbech skriver fortsat: "De fleste er enige om, at samtalebehandling er nogenlunde lige så effektivt, men kan tage længere tid om at virke. Ved svære depressioner, hvor man er forpint og evt. selvmordstruet, vil man altid tilråde medicin".

Jeg mener ikke, at Videbech har belæg for at hævde, at psykoterapi er længere tid om at virke end medicin. Medicinen virker jo slet ikke, og selvom man tror på, at den virker, går det meget langsomt, og kun lidt hurtigere, end hvis man giver placebo (se figuren på side 5 ovenfor).

Dette er meget farligt at råde folk til at tage medicin, hvis de er selvmordstruede.

Man bør ikke tilråde medicin, der øger risikoen for selvmord, til personer, der er selvmordstruede.

Endvidere burde Videbech gøre opmærksom på, at kognitiv adfærdsterapi reducerer risikoen for selvmord (51), og derfor er den behandling, der bør tilrådes. Vi har for nylig opdateret denne Cochrane-oversigt (51), som handler om både selvskade og selvmordsforsøg. Vi inkluderede kun de forsøg, der handlede om tidligere selvmordsforsøg og fandt yderligere to sådanne forsøg, der var publiceret efter Cochrane-oversigten. I de fleste forsøg blev patienterne randomiseret kort tid efter, de var ankommet til skadestuen efter et selvmordsforsøg. Vi inkluderede 10 forsøg (1241 patienter, af hvilke 219 havde mindst et nyt selvmordsforsøg) og fandt, at kognitiv adfærdsterapi halverede risikoen for et nyt selvmordsforsøg (56), sammenlignet med sædvanlig behandling, som også involverer psykologisk støtte. Dette er en bemærkelsesværdig stor effekt.

Videbech skriver fortsat: "Hos ca. 40 % vil medicinen ikke have tilstrækkelig effekt. Er depressionen svær, kan [elektrochockbehandling \(ECT\)](#) komme på tale. Her vil succesraten være over 80 %".

Som nævnt er det forkert, at 60% af patienterne har effekt af medicinen. Det er også vildledende at sige, at succesraten af ECT er over 80%. Effekten er i reglen kortvarig, hvorfor gentagne behandlinger er normen. En britisk gennemgang af forsøgene fandt, at ECT var mere effektivt end simuleret ECT (seks forsøg, 256 patienter, effektstørrelsen svarede til en forskel i Hamilton-scoren på 10) (57). Kvaliteten af forsøgene var imidlertid ringe; de fleste forsøg var små og resultaterne ville sandsynligvis ændre sig væsentligt, hvis der fandtes enkelte neutrale studier; forsøgene havde sjældent brugt effektmål, der var relevante for klinisk praksis; og data tydede på, at ECT førte til skrumpning af hjernebarken (57). Forfatterne gjorde opmærksom på, at afvejningen mellem at gøre ECT optimalt effektiv med hensyn til at lindre depressive symptomer og at begrænse den kognitive svækkelse (dvs. især at begrænse hukommelsestab) burde overvejes. Forskere har ofte svært ved at bruge klar tale, som læserne forstår. Jeg tror, at de mente, at det er usikkert, om ECT for depression gør mere gavn end skade.

Psykiatere hævder, at ECT kan være livreddende for nogle mennesker, men der er ingen overbevisende data til støtte for denne tro (57,58) hvorimod vi ved, at ECT kan være dødbringende. Den britiske oversigt inkluderede fire observationelle studier af total dødelighed, men resultaterne var uklare (57). En anden mere omfattende systematisk oversigt fandt en dødelighed på omkring 1 per 1.000 (58).

Videbech ikke nævner noget om ECTs meget alvorlige skadevirkninger. Jeg synes ikke, det er i orden blot at anprise ECT uden at sige noget om skadevirkningerne, og om, hvor usikker evidensen faktisk er for den gavnlige effekt.

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. Det er fx meget farligt at råde folk til at tage medicin, hvis de er selvmordstruede. Og det er vel netop i Patienthåndbogen, at patienter og pårørende opsøger informationer, fordi de tror, de er pålidelige.

Denne artikel i Patienthåndbogen, "SSRI, antidepressivum", kunne gøres meget kort. De vigtigste informationer ville være disse:

1. SSRI bør ikke bruges til depression. De har ikke har nogen relevant terapeutisk effekt; de øger risikoen for selvmord i alle aldre; de har mange andre skadevirkninger; de fremkalder en lignende afhængighed, som man ser med benzodiazepiner; og de kan formentlig give permanente hjerneskader ved langtidsbrug.
2. Elektrochok bør ikke bruges til depression. Den terapeutiske effekt er tvivlsom, hvilket er årsagen til, at der ofte gives mange behandlinger. Behandlingen skader hjernen og giver hukommelsestab hos mange, som kan være permanent og alvorligt. Dødeligheden er omkring 1 per 1000.
3. Patienter med depression bør behandles med psykoterapi. Kognitiv adfærdsterapi halverer risikoen for et nyt selvmordsforsøg blandt patienter, der lige har forsøgt selvmord, sammenlignet med sædvanlig behandling, som også involverer psykologisk støtte.

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 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.

- 3 Arroll B, Elley CR, Fishman T, et al. Antidepressants versus placebo for depression in primary care. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;3:CD007954.
- 4 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.
- 5 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.
- 6 Greenberg RP, Bornstein RF, Greenberg MD, et al. A meta-analysis of antidepressant outcome under “blinded” conditions. *J Consult Clin Psychol* 1992;60:664-9.
- 7 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: e45.
- 8 Jakobsen JC, Katakam KK, Schou A, Hellmuth SG, Stallknecht SE, Leth-Møller K, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors versus placebo in patients with major depressive disorder. A systematic review with meta-analysis and Trial Sequential Analysis. *BMC Psychiatry* 2017;17:58.
- 9 Leucht S, Fennema H, Engel R, et al. What does the HAMD mean? *J Affect Disord* 2013;148:243-8.
- 10 Moncrieff J, Kirsch I. Empirically derived criteria cast doubt on the clinical significance of antidepressant-placebo differences. *Contemp Clin trials* 2015;43:60–2.
- 11 Ditzel EE. Psykiatri-professor om DR-historier: ”Skræmmekampagne der kan koste liv”. 11. april 2013. <http://journalisten.dk/comment/20033>.
- 12 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>.
- 13 Healy D. *Let them eat Prozac*. New York: New York University Press; 2004.
- 14 Lacasse JR, Leo J. Serotonin and depression: a disconnect between the advertisements and the scientific literature. *PLoS Med* 2005;2:e392.
- 15 Hindmarch I. Expanding the horizons of depression: beyond the monoamine hypothesis. *Hum Psychopharmacol* 2001;16:203-218.
- 16 Whitaker R. *Den psykiatriske epidemi: illusionen om mirakelpillen*. Søborg: Psykoveision; 2013.
- 17 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.
- 18 Castrén E. Is mood chemistry? *Nat Rev Neurosci* 2005;6:241–6.
- 19 Hyman SE, Nestler EJ. Initiation and adaptation: a paradigm for understanding psychotropic drug action. *Am J Psychiatry* 1996; 153(2):151-62.
- 20 Sterll B. *Den psykiatriske epidemi*. *Psykolognyt* 2013;20:8-11.

- 21 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.
- 22 Barbui C, Furukawa TA, Cipriani A. Effectiveness of paroxetine in the treatment of acute major depression in adults: a systematic reexamination of published and unpublished data from randomized trials. *CMAJ* 2008;178:296–305.
- 23 Serna MC, Cruz I, Real J, et al. Duration and adherence of antidepressant treatment (2003 to 2007) based on prescription database. *Eur Psychiatry* 2010;25:206–13.
- 24 El-Mallakh RS, Gao Y, Roberts JR. Tardive dysphoria: the role of long term antidepressant use in inducing chronic depression. *Med Hypotheses* 2011;76:769–73.
- 25 Birthi P, Walters C, Karandikar N. A rare case of tardive dyskinesia and akathisia induced by citalopram. *PM R* 2010 Oct;2(10):973-5.
- 26 Leo RJ. Movement disorders associated with the serotonin selective reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry* 1996;57:449-54.
- 27 Breggin P. *Psychiatric drug withdrawal: a guide for prescribers, therapists, patients, and their families*. New York: Springer Publishing Company; 2013.
- 28 Breggin PR. *Brain-disabling treatments in psychiatry: drugs, electroshock, and the psychopharmaceutical complex*. New York: Springer; 2008.
- 29 Arnone D, McKie S, Elliott R, Juhasz G, Thomas EJ, Downey D, et al. State-dependent changes in hippocampal grey matter in depression. *Molecular Psychiatry* 2013;18:1265–72.
- 30 Saczynski JS, Beiser A, Seshadri S, et al. Depressive symptoms and risk of dementia: the Framingham Heart Study. *Neurology* 2010;75:35-41.
- 31 Billioti de Gage S, Moride Y, Ducruet T, et al. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. *BMJ* 2014;349:g5205.
- 32 Videbech P. Debatten om antidepressiv medicin - Virker det, og bliver man afhængig? *BestPractice Psykiatri/Neurologi* 2014 maj;nr 25.
- 33 Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, et al. Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:530-8.
- 34 Gibbons RD, Hur K, Brown H, et al. Benefits from antidepressants: synthesis of 6-week patient-level outcomes from double-blind placebo-controlled randomized trials of fluoxetine and venlafaxine. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:572-9.
- 35 Kirsch I. *The Emperor's New Drugs: Exploding the Antidepressant Myth*. New York: Basic Books; 2009.
- 36 Adli M, Baethge C, Heinz A, Langlitz N, Bauer M. Is dose escalation of antidepressants a rational strategy after a medium-dose treatment has failed? A systematic review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005;255:387-400.

- 37 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.
- 38 Shipko S. Playing the odds, revisited. <http://www.madinamerica.com/2014/07/shooting-odds-revisited/> (accessed 10 Jan 2015).
- 39 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.
- 40 Csoka AB, Bahrack A, Mehtonen OP. Persistent sexual dysfunction after discontinuation of selective serotonin reuptake inhibitors. *J Sex Med* 2008;5:227-33.
- 41 Bahrack AS. Persistence of sexual dysfunction side effects after discontinuation of antidepressant medications: emerging evidence. *Open Psychol J* 2008;1:42-50.
- 42 Maciag D, Simpson KL, Coppinger D, et al. Neonatal antidepressant exposure has lasting effects on behavior and serotonin circuitry. *Neuropsychopharmacology* 2006;31:47–57.
- 43 Simonsen AL, Danborg PB, Gøtzsche PC. Persistent sexual dysfunction after early exposure to SSRIs: Systematic review of animal studies. *Int J Risk Saf Med* 2016;28:1-12.
- 44 Caley CF. Extrapyramidal reactions and the selective serotonin-reuptake inhibitors. *Ann Pharmacother* 1997;31:1481-9.
- 45 Gerber PE, Lynd LD. Selective serotonin-reuptake inhibitor-induced movement disorders. *Ann Pharmacother* 1998;32:692-8.
- 46 Lee Y, Lin PY, Chang YY, et al. Antidepressant-induced tardive syndrome: a retrospective epidemiological study. *Pharmacopsychiatry* 2013;46:281-5.
- 47 Lane RM. SSRI-induced extrapyramidal side-effects and akathisia: implications for treatment. *J Psychopharmacol* 1998;12:192-214.
- 48 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.
- 49 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* 2017;189:E194-203.
- 50 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/>
- 51 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.
- 52 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.
- 53 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.

54 Medawar C, Hardon A. Medicines out of Control? Antidepressants and the conspiracy of goodwill. Netherlands: Aksant Academic Publishers; 2004.

55 Hróbjartsson A, Gøtzsche PC. Placebo interventions for all clinical conditions. Cochrane Database Syst Rev 2010;1:CD003974.

56 Gøtzsche PC, Gøtzsche PK. Cognitive behavioural therapy halves the risk of repeated suicide attempts: systematic review. Indsendt til publicering i februar 2017.

57 UK ECT Review Group. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2003;361:799-808.

58 Read J, Bentall R. The effectiveness of electroconvulsive therapy: a literature review. Epidemiol Psychiatr Soc 2010 Oct-Dec;19:333-47.