

Psykologens rolle i udtrapning af psykofarmaka

Dagens 3 spørgsmål:

- 1) Hvorfor udtrapning?
- 2) Hvorfor psykologen? *"Du er ikke psykiater!"*
- 3) Hvordan?

Anders Sørensen – psykolog – ph.d.-studerende
Nordisk Cochrane Center – aks@cochrane.dk

Hvorfor udtrapning?

- Fordi det er kørt fuldstændig af sporet

- *"Chemical restraints, which sedated people and rendered them more manageable, **without affecting the underlying problem.**"* (Moncrieff, 2013)

<https://www.youtube.com/watch?v=IV1S5zw096U&list=PLtIPazxfPwG43uCaApODYoqNdsuces4wq&index=6>

- *"There is no thought that chlorpromazine is a cure for mental illness, but it can have value if it relaxes patients and makes them accessible to treatment"* (GSK i 1954)
- *"Adjuncts to psychotherapy, **not the cure**"*
(New York Times i 1957)
- Kontrast til langtidsbehandling og "magic bullets"?

Psykofarmakologisk kausalbehandling eksisterer ikke

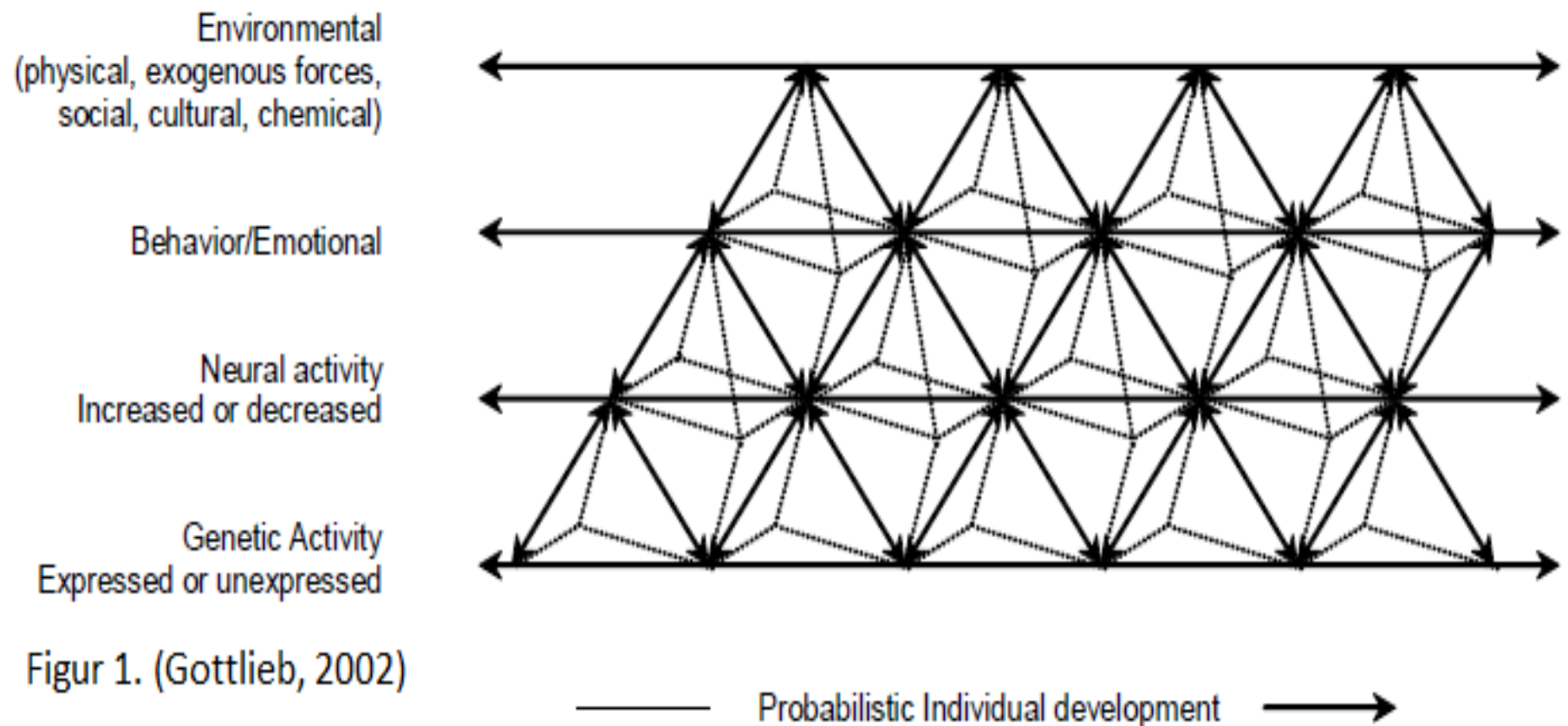
- Idéen opstod baglæns med Imipramin (1951) og Iproniazid (1952)
- I 1954 sammenlignes Chlorpromazine med insulin for diabetes
- Tiltroen indledte en jagt på biomarkører, som til dato **kun er blevet modbevist** (Whitaker, 2010; Moncrieff, 2008; 2013; Borsboom & Cramer, 2013; Leo & Lacasse, 2005; 2015; Gøtzsche, 2015 & Kirsch, 2009)
- *"After a half-century of research, the chemical-imbalance hypothesis >as promulgated by the drug companies that manufacture SSRIs< and other antidepressants is not only without clear and consistent support, but **has been disproven by experimental evidence**"* (Kirsch, 2009)

- "The results of decades of neurotransmitter-depletion studies point to one inescapable conclusion: low levels of serotonin, norepinephrine or dopamine **do not cause depression**" (Kirsch, 2009)
- "I don't think there's any convincing body of data that anybody has ever found that depression is associated to a significant extent, with loss of serotonin" (*Alan Frazer i 2012; phd i farmakologi, Professor of Pharmacology and Psychiatry*)
- "We have hunted for big simple neurochemical explanations for psychiatric disorders **and have not found them**" (*Kenneth Kendler i 2005; pioneering researcher in psychiatric genetics, particularly in the genetic cause of schizophrenia*)
- "In truth, the chemical imbalance notion was always a kind of urban legend, never a theory seriously propounded by well-informed psychiatrists" (*Ronald Pies i 2011; Editor in Chief Emeritus of Psychiatric Times + Professor in the psychiatry*)
- "There is no compelling evidence that a lesion in the dopamine system is a primary cause of schizophrenia" (*Stephen Hyman i 2002; Director of the Stanley center for psychiatric research and former director of NIMH (1996–2001)*)
- "Elevations or decrements in the functioning of serotonergic systems per se are not likely to be associated with depression" (*NIMH, >>1984<<*) (Whitaker, 2010)

Ved (videnskabelig) uenighed, send
data til aks@cochrane.dk – please!

Husk: Korrelationsanalyser **kan ikke** påvise kausalitet

Multidirectional influences, Forming Reactions to interactions



Figur 1. (Gottlieb, 2002)

Placebo ændrer også hjernen

- "... only half of the successfully treated patients had been given prozac. The changes in brain activity that the researchers had found were '**independent of** whether the **substance** administered was active fluoxetine or placebo... In other words: when **placebos** were successful in lowering depression, they **produced changes in brain activity that mirrored the changes produced by real drugs.**' (Blakemore, 2005; Mayberg et al., 2002)

Psykiatri / klinisk neuropsykiatri

definerer sig selv ved:

”undersøgelse og behandling af enhver psykisk lidelse baseret på hjernevidenskabers forståelse af hjernefunktion.” (Rosenberg 2009: S. 19 L. 17-19).

”videnskabelige undersøgelser af psykiske lidelsers årsagsforhold som nødvendigt for anvendelse af psykofarmaka.” (Videbech et al. 2010).

”ændring af uhensigtsmæssig hjernefunktion.” (Rosenberg et al. 2009).

Så hvordan fungerer hjernen ifølge psykiatrien?

- Rosenberg om psykiatriens objekt og sygdomsbegrebet:
- *Der er gennem de senere årtier påvist en række strukturelle og funktionelle ændringer i hjernen hos personer, der lider af skizofreni. Spørgsmålet er derfor, om skizofreni om føje år parallelt med demens bliver opfattet som en primært neurologisk lidelse. En tilsvarende videnskabelig afklaring er der sket for en række andre lidelser, fx depressive tilstande og misbrug og afhængighed af alkohol og andre stoffer. I lyset af den fremtidige udvikling kan man derfor spørge om, hvad der bliver tilbage af såkaldte psykiske lidelser.*
(Rosenberg, 2016: Psykiatriens grundlag S.131, afsnit 2)

Langtidsstudierne viser tydeligt paradoksale effekter (se Whitaker, 2010)

- Harrow & Jobe, 2007/2013.
15 års opfølgning af 145 psykotiske patienter, som enten udtrappede eller fortsatte neuroleptika = **40% vs. 5%**
- Wunderink 2013.
7 års opfølgning af 103 patienter randomiseret til udtrapning eller vedvarende antipsykotika = **40,4% vs. 17,6%**
- Bockting, 2008.
2 års opfølgning af ingen vs. vedvarende vs. sporadisk AD
= **26% vs. 60% vs. 64%**
- Goldberg, 1998 (WHO).
Diagnosticeret/medicin: **51,6%**
Diagnosticeret/ingen medicin: **25,2%**
- Pattern, 2004 (N=9508).
Antal "depressive uger" pr. år = medicineret / ikke-medicineret:
19 **11**

Forklaring på konklusionen: *mere skade end gavn*

- FDAs godkendelse af Vilazodone i 2011
 - 7 placebo-kontrollerede effektstudier
 - 5/7 var **statistisk insignifikante** og med en gennemsnitlig klinisk effekt på ½ på Hamilton
 - Studie #6 og 7 opnåede statistisk signifikans og med en klinisk effekt på **1,7**

(Kirsch, 2014)

Konklusion?

Konklusion?

- **Godkendt af FDA** med ordene:
*"The efficacy of VIIBRYD **was established in two** 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trials"*

... Som videregives til læger og patienter.

- En hurtig Google søgning:
"According to two eight-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trials in adults, vilazodone elicits an antidepressant response after one week of treatment."

FDAs krav for godkendelse af nye præparater (fase 3)

- 2 statistisk signifikante placebo-kontrollerede effektstudier

FDAs krav for godkendelse af nye præparater (fase 3)

- 2 statistisk signifikante placebo-kontrollerede effektstudier
- ...

FDAs krav for godkendelse af nye præparater (fase 3)

- 2 statistisk signifikante placebo-kontrollerede effektstudier
- ...
- ... ikke mere
- Altså: Både **klinisk signifikans** og antallet af statistisk insignifikante studier **er komplet irrelevant**

Metaanalyserne

**Kriteriet for klinisk
signifikans: 3
(har man besluttet)**

Kirsch & Sapirstein, 1998:	"25% bedre"
Kirsch et al., 2008:	1,80
Fountoulakis & Müller, 2010:	2,18 reanalyse
Fournier et al., 2010:	1,94
Gibbons et al., 2012:	2,56
Jakobsen et al., 2017:	1.94*

***Citat www.videnskab.dk: "Den første..."**

<http://www.deadlymedicines.dk/wp-content/uploads/2017/04/Oplysning-af-folket-uden-kognitiv-dissonans.pdf>

FDAs egne metaanalyser

- Khin et al., 2011: **2,50**
- "Stone" 2015: **1,80** Blev aldrig publiceret!

HAM-D vs. CGI (Leucht et al., 2013; Moncrieff & Kirsch, 2015)

CGI	HAM-D
Very much worse	-12
Much worse	-6
Minimally worse	-4
No change	3
Minimally improved	7
Much improved	14
Very much improved	20

- **Thomas Laughren** (director of the FDA's psychiatry product division) i *60 minutes*: ***"we all agree that the difference is small"***
- **NICE guidelines** (2009, side 317) om forskellen mellem SSRI og placebo ***"unlikely to be of clinical importance"***.

Insignifikans + skadevirkninger = mere skade end gavn

Det diskuteres om "insignifikans" = "de virker ikke"

→ Måske burde tilføjes:

"efter hensigten"?

"bedre end placebo, men placebo virker"?

"pga. de aktive stoffer"?

Men. De aktive ingredienser spiller ingen reel rolle

(1. argument for irrelevans af "medicinsk viden")

- **Alle præparater giver samme effekt (74-76%) ved depression:** TCA, SSRI, litium, benzodiazepiner, barbiturater, synthetic thyroid hormone (*Kirsch, 2008*)
- Genfundet af Gartlehner et al. i 2011: Metaanalyse af 234 studier viste **ingen forskel** mellem præparater; **heller ikke "sensationen"** fra 2.-generation
- Tianeptine vs SSRI vs Tricyklisk antidepressiva
63% **62%** **65%** (*Wagstaff, Ormrod & Spencer, 2001*)
- Diagnosticerede depressive udmærker sig ikke ved lavt serotoniniveau, og SSRI virker ikke bedre på subgruppen med lavest niveau (*Kirsch, 2009*)
- Induceret serotonin-depletion i raske frivillige fører ikke til depressive symptomer (*Kirsch, 2009; Ruhe et al., 2007*)

”Men handler det ikke om at finde det rigtige stof til hver enkelt?”

- Dobbelt blindet studie af ”Staying on same drug” vs. ”switch to another drug” = same respons (Bschor & Baethge, 2010; Bschor et al., 2016)
- ***STAR*D konklusion:*** Uanset præparat-skifte var responsraterne 26-28% (se Kirsch 2008 for diskussion)
- Konklusion: ”Manglende effekt pga. forkert præparat” ser ikke ud til at eksistere, så skift er ligegyldigt.

Hvordan kan det være gået så galt?

Godkendelsesprocessen

Selektiv publicering

Overlagt underdrivelse af skadevirkninger

Overlagt overdrivelse af effekt

Conflicts of interest / ikke-uafhængig forskning

Fraværet af uafhængig myndighed

Ghostwriting

Umiddelbart appellerende, men i virkeligheden
yderst fejlbehæftet videnskabsmetodik

Remember Tony Stanton

“Stort set alt, hvad vi ved om lægemidler, er, hvad firmaerne har valgt at fortælle os og vore læger” (Gøtzsche, 2013)

- **Selektiv publicering**
- Ca. **40%** af effektstudierne publiceres aldrig!
- Af samlet FDA datasæt viser **43%** signifikans mens **57%** ikke gør det (Kirsch 2008)
- Ifølge den publicerede litteratur er **94%** af studierne positive, men ifølge hele **FDA's datasæt** er det kun **51%** (Turner, 2008)
- Effect sizes overdrives også, gennemsnitligt med **32%** (Turner, 2008) (se også Melander, 2003)

Underrapportering af skadevirkninger

- Selvmord ifølge FDA
5/52960
- Selvmord ifølge PG
5/2963
2/1427
9/6993
- Det er en fejl på **1400%** (Gøtzsche, 2015)
- Selvmord og andre *adverse events* registreres overlagt forkert, fx til placebogruppen eller som "udgåede patienter" (Healy, 2006)
- Ved Zyprexa-godkendelse droppede 2/3 ud; af de resterende 800 oplevede "**22% serious adverse events**" – fair?
- Seksuelle forstyrrelser er blevet underdrevet helt ned til bare 2-5% (af Eli Lilly).
Det korrekte tal er **>50%** (Read, 2014 (**62%**); Mind, 2012; Williams, 2006)
+ ikke sjældent irreversibelt ☹️

Conflict of interest: Hverken FDA eller APA er uafhængige ☹️

"APAs practice guidelines for MDD" anbefaler AD som førsteprioritet ved selv milde depressioner (APA 2010 pp. 31)

- | | DSM 4 | DSM 5 |
|----------------------|-------|-------|
| • Mood disorder | 100% | 67% |
| Psychotic disorders | 100% | 83% |
| Sleep disorders | 50% | 100% |
| Substa-related diso. | 17% | 58% |
- Overall increase of 21 % (Whitaker & Cosgrove, 2015)
 - Frederick Goodwins bog "Manic-depression illness", **1.2 mill CoF:**
"I'm doing what every other expert in the field does" (Glenmullen, 2001)

Interne rapporteur

- *"Please note that this information is **for in-house use only** and is **not to be passed to regulatory authorities, external investigators, or clinicians**" (GSK, "paxil and the incidence of discontinuation symptoms")*
- *Studies showed Paxil "**failed**" to be more effective than placebo pills in depressed children", "... to effectively manage the dissemination of these data **in order to minimise any potential negative commercial impact**" (GSK, 1998)*
- Se Glenmullen, 2001

Bias i psykiatrisk forskningsdesign

- 1) **Utilstrækkelig blinding** sår tvivl om de sidste 25%
 - 80% af patienterne og 87% af behandlerne **bryder blindingen** *(Kirsch, 2009)*
 - "There is an **exceptionally high correlation (.96!)** between improvement and the experience of SSRI side effects.", "Correcting for the side-effect variable eliminated the statistical significance." *(Kirsch, 2009, s. 18)*
 - Moncrieff (2009): Cochrane review over studier med **aktiv placebo** = **2/9** studier viser statistisk signifikans og med en gennemsnitlig klinisk effekt på **1,3**.

Bias i psykiatrisk forskningsdesign

2) Risiko for akatysi i medicin-gruppen fører til **benzodiazepiner** (*Gøtzsche, 2015*)

3) Kold tyrker-design påfører placebogruppen abstinenser, som fejltolkes som depression og dermed effekt

3.2) De fleste forsøgspersoner tager psykofarmaka i forvejen, som så "udvaskes" inden randomisering
(*Eksempel: Bola (2011) fandt kun 5 effektstudier af neuroleptika med drug-naive patienter*)

→ "Kold tyrker" = den absolut vigtigste pointe i dag, da den forklarer afhængighed, udtrapning og illusionen om effekt

pretreatment

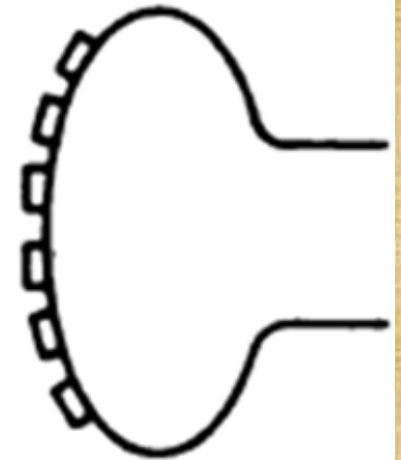


SE
SE
SE

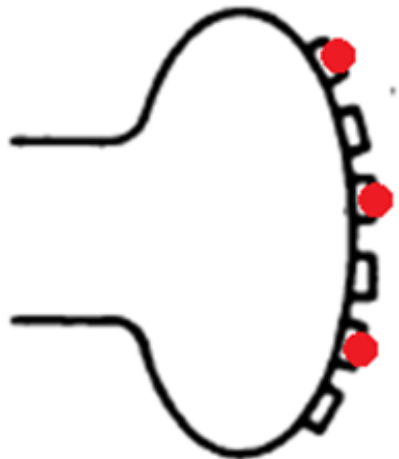
short term treatment



SE
SE
SE
SE
SE
SE



long term treatment withdrawal state



SE
SE
SE
SE
SE
SE



SE
SE
SE



"Homeostasis involves the regulation of an important substance or physiological parameter within a narrow range around an equilibrium"

... ikke noget, jeg finder på

- “Downregulation of receptors happens when receptors have been **chronically exposed to an excessive amount** of neurotransmitters, whether endogenous or drugs. **This results in** ligand-induced **desensitization** or internalization of that receptor...
... The disequilibrium caused by these changes **often causes withdrawal** when the long-term use of a drug is discontinued.”
- Wong (1981) om psykofarmaka: “**Within four weeks**, the density of their serotonin receptors drops 25 percent below normal”.
- **Feedback-mekanisme**, hvis **formål netop er at regulere** niveauet af neurotransmittere, er lokaliseret i det presynaptiske neuron (Glenmullen, 2001; Andrews, 2012; Best et al., 2012).

- Stephen Hyman i 1996: "Psychiatric medications **create perturbations** in neurotransmitter functions...

In response, the brain goes through a series of **compensatory adaptations in order to maintain their equilibrium in the face of alterations...**

The chronic administration of the drugs then cause substantial and long-lasting alterations in neural function...

After a few weeks, the person's brain is now functioning in a manner that is qualitatively as well as quantitatively different from the normal state."

- El-Mallakh i 2011: "Over time, antidepressants induce brain changes that are **the opposite** of what the medication originally produced. Rather than raise serotonin levels, the drugs over the long-term impair serotonergic pathways in the brain."
- Glenmullen i 2001: "One way of thinking about this is that **brain cells do not like to be disturbed**. Drugs are foreign substances in the brain and the cells react to try to protect their usual state."

Speeder-bremse analogien

- Når SSRI træder på speederen, træder organismen tilsvarende på bremsen
- Tiden på psykofarmaka foregår med nedtrådt speeder og bremse
- Når trykket på speederen aftager (glemt dosis, lav T2, udtrapning), forbliver bremsen midlertidigt i bund

= Grænsen for det homøostatiske ekvilibrium, som organismen reagerer ud fra, er blevet unaturligt forrykket!

Alt psykofarmaka virker

grundlæggende ens (2. argument...)

De krydser blod-hjerne-barrieren - hvis formål er at beskytte hjernen - og forstyrrer neurotransmission

- **Neuroleptika** Reducerer (primært) dopamin ved at blokere post-synaptiske dopamin receptorer
- **SSRI** Øger (primært) serotonin ved at blokere genoptagelsen
- **TCA** Øger (primært) serotonin og noradrenalin ved at blokere genoptagelsen
- **MAOI** Øger alle monoaminer ved at hæmme MAO, som nedbryder monoaminer
- **Benzodiazepiner** Øger (primært) den hæmmende og beroligende neurotransmitter GABA
- **Methylphenidat** Øger (primært) dopamin og noradrenalin ved at blokere genoptagelsen

Specificitet er en illusion

- "Pga. hæmningen af Noradrenalin Transporter (NET) øges desuden mængden af dopamin i det præfrontale cortex."
- "Flere andre neurotransmittorer, bl.a. glutamat, noradrenalin og dopamin påvirkes desuden gennem den serotonergt modulerende effekt." (Promedicin)
- Ps. **De fleste** serotonin receptorer er slet ikke i hjernen 😊

- **Generelle**
Influenza-lignende symptomer, udmattelse/træthed, svaghed, hovedpine, hjertebanken, åndedrætsbesvær, rysten og skælven, muskelstivhed
- **Balance**
Gangbesvær, ufrivillige bevægelser, "restless legs", svimmelhed
- **Sensoriske**
Følelse af "prikken og snurren", følelse af elektriske stød, følelse af jag, stikken eller brænden, muskelsmerter, tinnitus, ændrede smagsoplevelser, kløen, følelsesløshed i ansigtet, stivhed i musklerne
- **Visuelle**
Visuelle forandringer, slørret syn, ømme øjne
- **Blodrelateret**
Svedeture, kuldegysning, rødmen
- **Søvn**
Søvnløshed, livagtige drømme, mareridt, for meget søvn (hypersomnia), for lidt søvn, energiforladthed
- **Maverelateret**
Kvalme, opkast, diarré, appetitforringelse/forøgelse, mavesmerter
- **Følelsesmæssigt**
angst, opstemthed, oprevethed, anstrengelse, panik, depression, nedsat sindsstemning, selvmordstanker, irritabilitet, impulsivitet, aggression, vrede, græde-udbrud, humørsvingninger
- **Psykotisk**
Følelse af depersonalisering eller derealisering, hallucinationer, anden psykotisk oplevelse
- **Kognitivt**
Forvirring, forringet koncentration, hukommelsesbesvær
- **Seksuelt**
Hypersensitivitet, for tidlig sædafgang (Kilder: Fava, 2015 og Nielsen, 2012)

Øvrige perspektiver på afhængighed

- 1958 rapporteres "discontinuation symptoms" ved Imipramin (*Kristians & Anderson, 1958*)
- 1990'erne rapporteres "**de første**" "discontinuation syndrome" ved SSRI (*Lejoyeux et al., 1996; Therrein & Markowitz, 1997; Zajecka et al., 1997*).
- 2002: "The secrets of Seroxat" og 2003: "Emails from the edge"; patientberetninger om afhængighed "**det er svært at stoppe igen!**". Modargument: **Ingen craving** (DSM er underholdende læsning)
- 2003 var Fluoxetin, Paroxetin og Sertralin på WHO's top-30 liste over hyppigste indberetninger om afhængighed (*Medawar & Harton, 2003*)
- I dag er "seponeringssyndromet" veldokumenteret, men vedkendes sjældent i dets rette omfang, og afhængighed diskuteres fortsat.
- I forskningen gør det sig gældende for ca. halvdelen af patienterne, **men**.
- I et studie var 56% af patienterne enige i udsagnet "your body can become addicted to antidepressants" (**Kessing, Vibe Hansen, Demyttenaere & Bech, 2005**)
- 2012: **37/42** abstinenssymptomer er fælles for SSRI'er og benzo'er (*Nielsen, Holme Hansen & Gøtzsche, 2012*)
- "Physical **addiction** to cocaine may result from **prolonged** exposure to **excess** dopamine in the synapses, which leads to the **downregulation** of some post-synaptic receptors"

Abstinenser = sygdomssymptomer

- 1) Illusionen om effektiv behandling
- 2) Hjernens adaptationer vil naturligt være det modsatte af stoffets virkning; derfor efterlader udtrapning "det modsatte"
- 3) 1000+ placebokontrollerede effektstudier **er upålidelige**; medregner ikke "kold tyrker" som confound
- 4) *Man kan slet ikke stille pålidelige diagnoser i en abstinensstilstand*

(Gøtzsche, 2015; Breggin, 2012)

Rosenbaum (1998)

- Ved en tilfældigt indlagt placebo-periode på 5-8 dage oplevede nu symptomfrie patienter (på 4-24. måned) følgende symptomer:

Fluoxetine (n = 63)	Sertraline (n = 63)	Paroxetine (n = 59)
Worsened mood		
22%	28%	45%
Irritability		
17%	38%	35%
Agitation		
16%	37%	31%
Hamilton increase ≥ 8		
6%	30%	36%

A double-blind, placebo-controlled, randomized withdrawal study of lurasidone for the maintenance of efficacy in patients with schizophrenia

Rajiv Tandon¹, Josephine Cucchiaro², Debra Phillips²,
David Hernandez², Yongcai Mao², Andrei Pikalov² and Antony Loebel²



Journal of Psychopharmacology
2016, Vol. 30(1) 69–77
© The Author(s) 2015



Reprints and permissions:
sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/0269881115620460
jop.sagepub.com



Abstract

Objective: To evaluate the effectiveness of lurasidone as maintenance treatment for schizophrenia.

Method: Adults experiencing an acute exacerbation of schizophrenia initially received 12–24 weeks of open-label treatment with lurasidone (40–80 mg/d, flexibly dosed). Patients who maintained clinical stability for ≥ 12 weeks were randomized in double-blind fashion to placebo or lurasidone (40–80 mg/d, flexibly dosed) for an additional 28-week treatment period. The primary efficacy endpoint was time to relapse (based on Kaplan–Meier survival analysis).

Results: A total of 676 patients enrolled in the open-label phase; 285 met protocol-specified stabilization criteria and were randomized to lurasidone ($N=144$) or placebo ($N=141$). During the open-label phase, mean Positive and Negative Syndrome Scale total score decreased from 90.1 to 54.4 in patients who met clinical stability criteria and were randomized. In the double-blind phase, lurasidone significantly delayed time to relapse compared with placebo (log-rank test, $p=0.039$), reflecting a 33.7% reduction in risk of relapse (Cox hazard ratio (95% confidence interval), 0.663 (0.447–0.983); $p=0.041$). Probability of relapse at the double-blind week 28 endpoint (based on Kaplan–Meier analysis) was 42.2% in the lurasidone group and 51.2% in the placebo group. Minimal changes in weight, lipid, glucose, and prolactin were observed throughout the study.

Conclusions: This multicenter, placebo-controlled, randomized withdrawal study demonstrated the efficacy of lurasidone for the maintenance treatment of patients with schizophrenia.

YOUR DRUG MAY BE YOUR PROBLEM

FULLY REVISED
AND UPDATED
EDITION

HOW AND WHY TO STOP TAKING
PSYCHIATRIC MEDICATIONS

PETER R. BREGGIN, M.D. AND DAVID COHEN, Ph.D.



LITTLE, BROWN

Hvad er omfanget af iatrogen "psykopatologi"?

- Treating anxiety by discontinuing antidepressants: A case series
Beskriver **12 cases** hvor udtrapning medførte **markante reduktioner i angst symptomer + diagnosefrihed**
*"Some patients with anxiety may be treatable **not by adding** medications, **but rather by tapering off existing ones.**"* (Phelps & Manipod, 2012)
- Discontinuation of antidepressants in newly admitted psychotic patients
"The authors discontinued antidepressants in 16 consecutive cases in which patients with manic or psychotic symptoms **were otherwise judged to be on a satisfactory regimen prior to admission**"
RESULTS: BPRS declined in every case; 13/16 by more than 10 points = clinically significant. Mean decline of -18.6; 50.5 --> 31.8, $P < 0.001$.
→ Konklusion: *"13/16 improved rapidly, which suggests a possible association between antidepressant **discontinuation and clinical improvement** in this patient group."* (Bowers et al., 2003)
- Reversal of SSRI-associated apathy syndrome by discontinuation of therapy
"Scores on the AES-C **improved significantly in all 6 cases after the SSRI was discontinued.**" *"Clinicians should have a high degree of suspicion and specifically inquire for this **iatrogenic** form of apathy syndrome."* (Padala, 2012)
- **Derfor udtrapning**

Konklusion: Overvej udtrapning som
en reel intervention!

Måske en direkte nødvendig intervention?

*Medicinen vil altid være på vej ud af kroppen, så
hvordan kan vi udelukke den som confound,
særligt ved lav T2?*

Hvorfor psykologen?

(ir)relevans af traditionel medicinsk viden?

- Alle præparater og typer "virker lige godt" (for depression...)
- Manglende effekt pga. "forkert præparat" ser ikke ud til at eksistere, så skift er ligegyldigt
- **Der findes ingen evidens for eksistensen af et reelt behov for de aktive stoffer i psykofarmaka, men masser af evidens imod**
- Alt psykofarmaka modarbejdes = afhængighedsskabende
- De forskellige neurotransmittersystemer er ikke uafhængige af hinanden
- Receptorerne findes over alt i kroppen; faktisk er de færreste i hjernen
- Langtidsstudierne og skadevirkningerne taler for sig selv
- **Men:** Kan langvarigt indtag eller udtrapning af psykofarmaka i sig selv medføre reelle, lægelige sygdomstilstande?
- *Jeg leder efter argumenterne for, at kun/særligt læger og psykiatere må have med udtrapning at gøre – anyone?*

Tre "sjove"

- Goldney (2010) viser "manglende sygdomsindsigt" som **beskyttende faktor** for MDD
- Wils (2016) følger op på 303 skiz. Pt. i 10 år:
Non-compliant = 74% in remission, 37% employed
Compliant = 49% in remission, 16% employed
- Et studie *in press* tyder på, at omfanget af lægeinvolvering **korrelerer negativt** med succes for udtrapning (+ Tusindvis af anekdoter fra virkelighedens langtidspatienter)

Hvorfor psykologen?

Hvad siger patienterne selv?

- Verbeek-Heide & Mathot (2006) (16 interviews) "frygten og usikkerheden ved at stoppe uden tilstrækkelig vejledning/støtte var større end frygten og usikkerheden ved at fortsætte".
- Leydon et al. (2007) 1) usikkerhed om fordele og fortsat behov for medicin, 2) angsten for abstinenser og tilbagefald som forhindringer for udtrapning og 3) vigtigheden af den praktiserende læges indstilling til udtrapning – tilslutning eller modstand.
- Bosman et al. (2016) 1) at "støttende vejledning" i udtrapningsfasen ikke er tilgængelig, 2) patientens personlige omstændigheder i øjeblikket og 3) lægens overvejelser.
- Lucassen et al. *"Patients not willing to stop the antidepressant said that they had the feeling that the antidepressant was a necessary part of the balance they had found; they often spoke about a deficient substance that had to be supplemented life-long. Ambivalent patients were not satisfied with their antidepressant use, but anxious for what would happen after discontinuation."*

Hvorfor psykologen?

Hvad siger patienterne selv?

- Verbeek-Heide & Mathot (2006) (16 interviews) ”frygten og usikkerheden ved at stoppe uden tilstrækkelig vejledning/støtte var større end frygten og usikkerheden ved at fortsætte”.
- Leydon et al. (2007) 1) usikkerhed om fordele og fortsat behov for medicin, 2) angsten for abstinenser og tilbagefald som forhindringer for udtrapning og 3) vigtigheden af den praktiserende læges indstilling til udtrapning – tilslutning eller modstand.
- Bosman et al. (2016) 1) at ”støttende vejledning” i udtrapningsfasen ikke er tilgængelig, 2) patientens personlige omstændigheder i øjeblikket og 3) lægens overvejelser.
- Lucassen et al. ”Patients not willing to stop the antidepressant said that *they had the feeling* that the antidepressant was a necessary part of the balance they had found; they often spoke about *a deficient substance that had to be supplemented life-long*. Ambivalent patients were not satisfied with their antidepressant use, but *anxious* for what would happen after discontinuation.”

Hvad siger forskningen?

- Kuyken 2008: **75 %**, MBCT
- Kuyken 2015: **71 %**, MBCT
- Huijbers 2016: **53%**, MBCT Udtrapning efter +lav adherence
- Bockting 2011: **40%**, CBT (kun protokol)
- Eveleigh 2017: **6% / 8%**

”Intervention... **similar to those in the british NICE guidelines**... he or she received an information sheet with **current guidelines on antidepressant tapering** and information about the discontinuation syndrome...”

→ (48 % rejected = dårligt studie)

De officielle retningslinjer

- **RADS:** *"Halvér dosis (fx fra 40 mg citalopram) og vent en til to uger."*

- "Hvis der opstår problemer under aftrapningen, **opstår disse typisk, når man seponerer præparatet helt** (fx går fra 5 mg citalopram til 0). Derimod er der **sjældnere ubehag i starten** af aftrapningsplanen.

= dette bliver ofte misforstået, trods ordvalget "typisk" og "sjældnere".

Når udtrapning bliver svært, skyldes det...

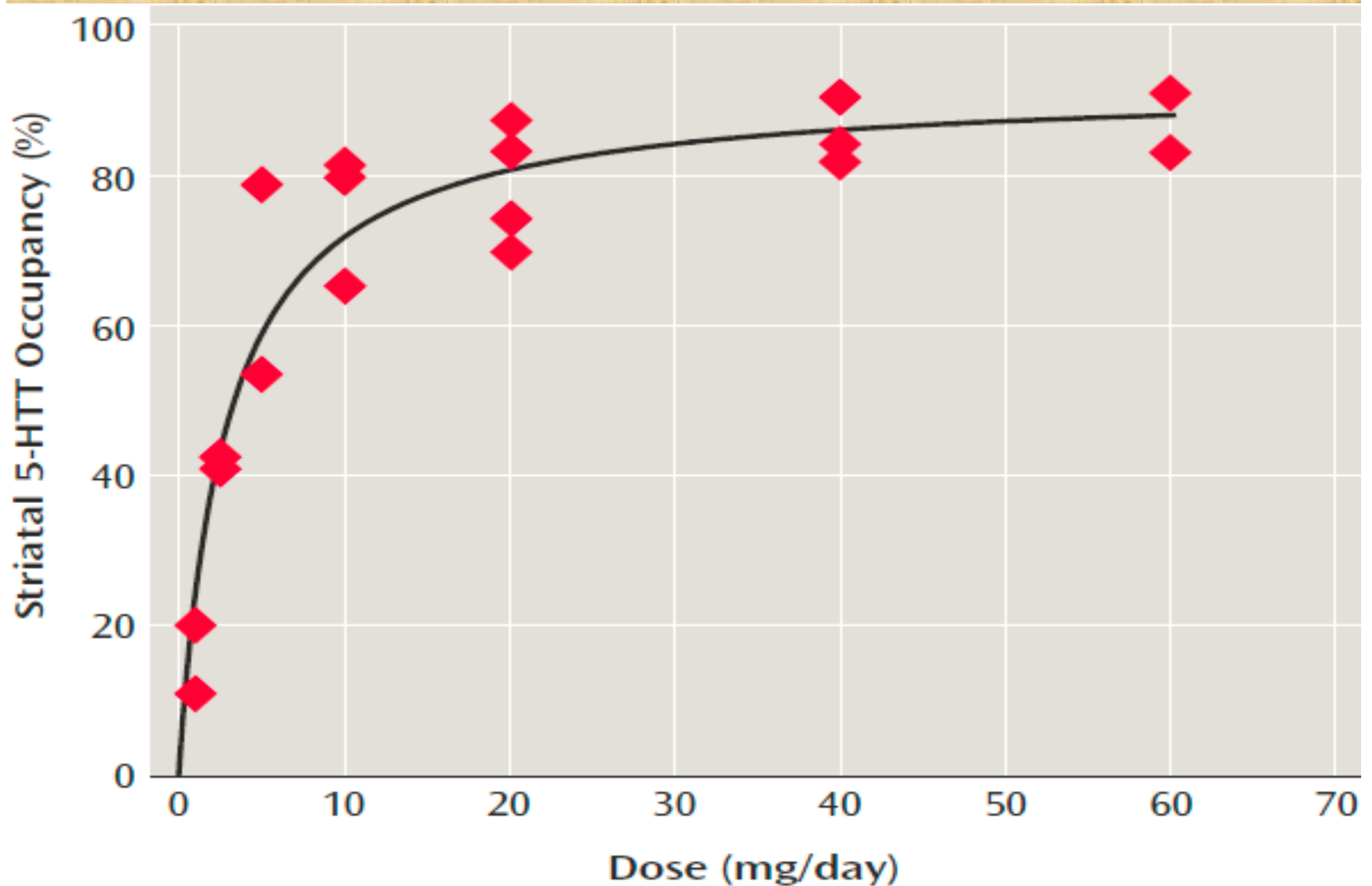
- 1) Abstinenser
- 2) "placebo"
- 3) Genkomst af underliggende lidelse
- 4) Aftagende emotional blunting og omvæltningen til igen at mærke følelseslivet

1) Abstinenserne

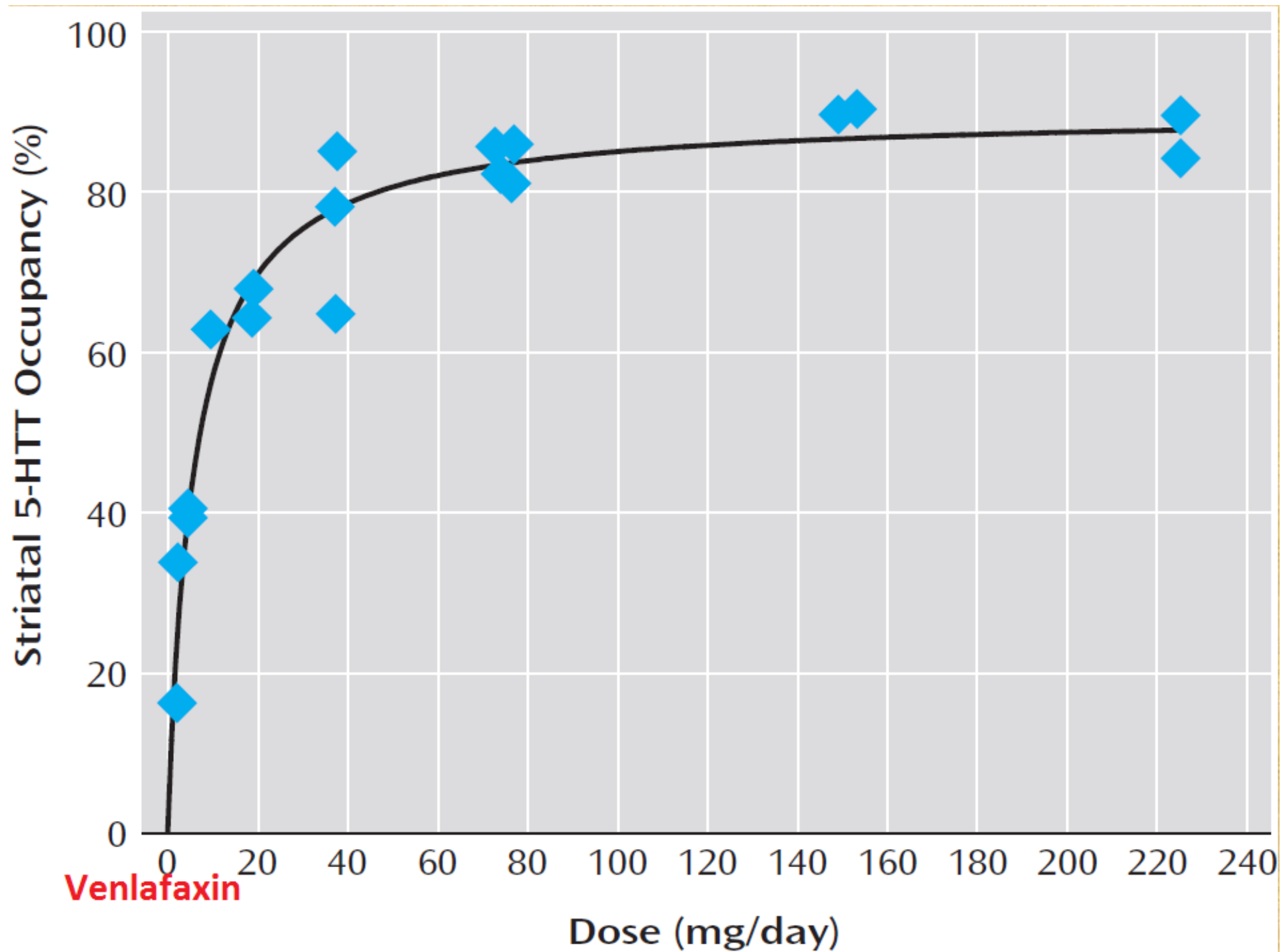
- De er ikke farlige, tegn på sygdom eller effektiv behandling, **men opfattes således**
= angstreaktion → kognitiv omstrukturering **(Jeg er overbevist om, at det kan få mange ud!)**
- Hyppigheden og sværhedsgraden afhænger primært af T2 og varighed (Read, 2014)
- **Sværhedsgraden stiger** i takt med udtrapningen

- **Generelle**
Influenza-lignende symptomer, udmattelse/træthed, svaghed, hovedpine, hjerterbanken, åndedrætsbesvær, rysten og skælven, muskelstivhed
- **Balance**
Gangbesvær, ufrivillige bevægelser, "restless legs", svimmelhed
- **Sensoriske**
Følelse af "prikken og snurren", følelse af elektriske stød, følelse af jag, stikken eller brænden, muskelsmerter, tinnitus, ændrede smagsoplevelser, kløen, følelsesløshed i ansigtet, stivhed i musklerne
- **Visuelle**
Visuelle forandringer, slørret syn, ømme øjne
- **Blodrelateret**
Svedeture, kuldegysning, rødmen
- **Søvn**
Søvnløshed, livagtige drømme, mareridt, for meget søvn (hypersomnia), for lidt søvn, energiforladthed
- **Maverelateret**
Kvalme, opkast, diarré, appetitforringelse/forøgelse, mavesmerter
- **Følelsesmæssigt**
angst, opstemthed, oprevethed, anstrengelse, **panik**, **depression**, nedsat sindsstemning, selvmordstanker, irritabilitet, impulsivitet, aggression, vrede, græde-udbrud, humørsvingninger
- **Psykotisk**
Følelse af depersonalisering eller derealisering, hallucinationer, anden psykotisk oplevelse
- **Kognitivt**
Forvirring, forringet koncentration, hukommelsesbesvær
- **Seksuelt**
Hypersensitivitet, for tidlig sædafgang (Kilder: Fava, 2015 og Nielsen, 2012)

Meyer et al. (2004)



Results: Substantial occupancy occurred at subtherapeutic doses for all SSRIs. Compared to test-retest data, each drug at the minimum therapeutic dose had a significant effect on striatal 5-HTT binding potential. Mean occupancy at this dose was 76%–85%. At higher plasma SSRI concentrations, 5-HTT occupancy tended to increase above 80%. For each drug, as the dose (or plasma level) increased, occupancy increased nonlinearly, with a plateau for higher doses.



2) placebo

- Tilbagefaldsrater efter placebobehandling:
 - 21.4 % (Bymaster et al., 2002; Andrews 2012)
 - 3/6 (Noyes, 1991)
- Sikkerhedsadfærd – angst for ikke at kunne klare sig selv (nocebo? Diskuteres i Kirsch 2008)
- Mening og forklaring
- Håb og håbløshed
- Eksistentielle spørgsmål

3) Genkomst af underliggende lidelse

- I bedste fald kan psykofarmaka symptombehandle, ikke kausalbehandle
→ Udtrapning = Tilbagefaldsbehandling + *oprigtig* behandling
- **Et paradoks, at medicinsk behandling alligevel ender med psykoterapi**
→ Fava (2004): *Patients (N=40) treated with AD for 3-5 months were randomized to CBT or clinical management. Both groups discontinued AD.*
Relapse rates at 6-year FUP: **40 vs. 90 %**;
depressive episodes: **12 vs 34**

Hvad er hvad?

Abstinenser

- 1) Opstår *som regel* hurtigt og i direkte forbindelse med dosisreduktion alt efter T2
- 2) Aftager hurtigt ved genoptagelse af tilvant dosis
- 3) Indebærer ikke-psykopatologiske symptomer (influenza, stød, kramper, fysiske smerter)

Tilbagefald

- 1) Opstår langsommere og gradvist
- 2) langsommere "effekt"
- 3) –

4) Aftagende emotional blunting / ”osteklokke-effekt”

- At vågne op til sig selv – følelserne kommer igen
 - 1) Mange skal lære at håndtere følelseslivet
 - 2) Selve overgangen kan blive meget voldsom
- Obs: humørsvingninger og irritabilitet kan også være direkte abstinenser

Emotionsregulering: *“attempts individuals make to influence which emotions they have, when they have them, and how these are experienced and expressed” + “actions taken by a person to modify/change emotions or increase or reduce their intensity”* (Kring & Sloan, 2010)

Uhensigtsmæssig ER

- Undgåelse, undertrykkelse, rumination, bekymring
- Ufleksibilitet/kontekst insensitivitet
- Experiential avoidance

Hensigtsmæssig ER

- Accept, omstrukturering, problemløsning (*værdier)
- Fleksibilitet/kontekst sensitivitet
- Accept, mindfulness, detachment, **defusion**

Experiential Avoidance

- **"The tendency towards avoiding** any such [unpleasant] inner experiences as thoughts, emotions, feelings, sensations, memories and drives **by trying to change or modify** their content, form, frequency, intensity or impact **even when useless or in explicit conflict with goals or values"**
- **"Efforts to avoid or escape** the experience and awareness of one's own emotions" (Hayes, Strosahl, & Wilson, 1999)
- **"efforts to inhibit** the emotion experience itself"
- **"...deliberate efforts to control or escape** from them" (Hayes, 2004)

Kontrol, undgåelse og undertrykkelse virker ikke!

And this is pretty much what antidepressants do! (+ "placebo")

Kvalitative studier:

Price et al., 2009; Opbroek et al., 2008; Price & Goodwin, 2009; Anderson & Roy, 2013; Knudsen, Holme Hansen & Traulsen, 2002; Knudsen, Holme Hansen & Eskildsen, 2003; Wongpakaran et al., 2011; Bernhart, Makela & Latocha, 2004; Hoehn-Saric, Lipsey & McLeod, 1990.

Udtrapning indebærer gerne den samme overgang som psykoterapi for så mange andre tilstande indebærer.

Tolkning: At hjælpe patienter ud af psykofarmaka svarer på et grundlæggende niveau til så mange andre traditionelt accepterede psykoterapeutiske anliggender!

symptomer = uhensigtsmæssig ER

- Indgår i 75 % af diagnoserne i DSM 4 (Kring & Sloan, 2009)
- **undgåelse bekymring rumination**
isolation distraktion tvangshandlinger
cutting alkohol stoffer
psykoser* +psykofarmaka

^^Er alt sammen emotionsregulerende adfærd, som forsøger at håndtere et ubærligt ubehag = altså "en attraktiv tilstand" på et eller andet niveau

- *3 typer traumer øger risikoen for psykoser med faktor 18, 5 med 193 (Read)

Forskning i uhensigtsmæssig ER

- **Ætiologisk og vedligeholdende** faktor for psykopatologi (Kashdan et al., 2006; Baer 2007)
- **Korrelerer med næsten alle diagnoser** (Baer, 2007; Kring & Sloan, 2010; Gross, 2015), **Særligt GAD** (Etkin, Prater, Goeft, Menon & Schatsberg, 2010; Etkin & Schatzberg, 2011; Mennin et al., 2005; Mennin et al., 2007) **og MDD** (Johnstone, Van Reekum, Urry, Kalin & Davidson, 2007).
- “Leads to overall reduced quality of life, cardiovascular health problems and heightened negative affect.”
- Fungerer således: *“The brief downregulation of the negative affect is quickly taken over by long term heightened affect. This has been shown in numerous experimental studies”* (Kashdan et al., 2006; Baer, 2007; Barlow, 2002; Brown & Barlow, 2009; Dalglish, Yield, Schweizer & Dunn, 2009; Feldner, Zvolensky, Eifert & Spira, 2003; Eifert & Heffner, 2003; Levitt, Brown, Orsillo & Barlow, 2004)

Forskning i experiential avoidance

- **Predicts** the onset of anxiety disorders following stress, (Schmidt, Lerew & Jackson, 1999), PTSD symptoms, deterioration of QoL + days spent in mental health care systems over 4 years (Kring & Sloan, 2007)
- Sammenhæng mellem psykopatologi og negative opfattelser af emotioner, frygt for negative emotioner og fravær af accept (*Kring & Sloan, 2009*).
- “individuals who show **high levels of experiential avoidance** rely on suppression, avoidance and other controlling strategies when confronted with negative affect, and that these individuals (from healthy and unhealthy populations) **respond with greater distress when subjected to emotion-eliciting material** than do those showing low levels of experiential avoidance” (*Eifert & Hefner, 2003; Feldner, Zvolensky, Eifert, & Spira, 2003; Karekla, Forsyth, & Kelly, 2004, Sloan, 2004*)
- → *Modererer indvirkningen af 1) behandling, 2) negative begivenheder og 3) de forskellige ER-strategier* (*Tull & Gratz. 2008*)
- “**traits reflecting diminished tolerance to distress** are associated with both anxiety and mood disorders “(*Boswell, Thompson-Holland, Farchione & Barlow, 2013; Keough, Riccardi, Timpano, Mitchell & Schmidt 2010; McEvoy & Mahoney, 2012; Olatunji & Wolitzky-taylor, 2009*)

Udtrapning = det konstante og svære valg

- mellem øjeblikkelig symptom-lettelse (af abstinenser) og den hårde/ubehagelige vej mod medicinfrihed
- Udtrapning handler ofte om at **modstå** denne "fristelse" og udholde ubehaget
- Altså **det modsatte short-term/long-term** forhold og *fravær* af experiential avoidance
- = så meget andet psykoterapi
- **Grundantagelse:** EA og ER er ikke træk, men variable åben for intervention
- Så hvordan? *Gør som du plejer* 😊

Hvordan udtrapning?

Vær tilstrækkeligt overbevist om + føl dig hjemme i at forklare, at:

- 1) Intet menneske har behov* for selve de aktive ingredienser i psykofarmaka
- 2) Patienter, der lider psykisk, er bedre tjent uden langvarig medicinering
- 3) Nervesystemets adaptationer er reversible

(OBS: Men kan de sætte sig fast?)

**[(grundlæggende) krav, især af fysiologisk, psykisk eller praktisk art, som skal opfyldes for at undgå en utilfredsstillende eller ødelæggende mangeltilstand]*

Citater fra patient

*"Jeg tænkte også på, om vi måske kunne gentage nogle af de ting omkring **medicinens virkning** etc. næste gang, da jeg godt lige kunne få det genopfrisket og havde lidt spørgsmål til det. **Mest, så jeg kan minde mig selv om det i udtrapningsfasen her, som er ret hård.**"*

*"Det her er også **terapeutisk** for mig!"*

Generelle betragtninger

- Gradvis udtrapning > abrupt ophør (få og dårlige studier)
- **Dosisreduktion** ca. 10-15% / 2-4. uge, trial and error, tålmod*
det at kunne finde sig i lang ventetid, **forgæves anstrengelser eller andet besvær uden at miste besindelsen.*
Reducer → monitorer → stabiliser → reducer... (Glenmullen, 2001)
- **Opdeling** af sidste dosis – **svært ved fx Venlafaxin**
- Skift til andet præparat med længere T2? – **Anbefales ikke**
- **Skal dosis øges** ved (for svære) abstinenser?
- Involver **altid** familie/venner – mindst én, **aldrig** alene
- Informer familie og venner om, at man muligvis ikke er sig selv i perioden: Irritabel, impulsiv, aggressiv
- Registrer og monitorer fremgang – det går ofte over hovedet på en selv (Jf. Medication spellbinding, Breggin)
- **Priorité** og **indstil omgivelserne/tilværelsen**(eneste eksklusion)
- Italesæt "Mr. Fix-it" vs. livsstilsændring

Mine metoder og erfaringer

- Brug abstinenser som objekt for **øvelse** pga. *spillover* effekt
→ **Led efter paralleller til underliggende problemstilling**
→ Indstil håb angående omfanget af iatrogene symptomer
- Mindfulness, defusion, ATT, ER-færdigheder
- Effektiv udtrapning bør også handle om at **erstatte** det, medicinen har gjort for vedkommende (if anything)
- Hvis processen **mangler positiv affekt** eller motivation kan intrinsisk motivation induceres, fx gennem kortlægning af **værdi-diskrepans** og "sikkerhedsstemmens" indflydelse herpå
- *Gør omfanget af handlinger i retning af værdier og mål på trods af symptomer* til det gældende barometer for "hvor godt går det?", ikke symptomreduktion i sig selv.
- **Men pas på med for analytisk terapi og krævende øvelser – resurserne kan mangle** (Breggin, 2012; Glenmullen, 2001)
- **Vær – helt seriøst – psykiatri-kritisk; det er den udlægning, mange patienter kan forene sig med!**

”Men jeg oplever altså, at min medicin har hjulpet mig?”

- Hvis fremgang tilskrives selve medicinen, så vedligeholdes indtaget ad mere kognitive veje.
- Ved den slags bekymringer, så spørg ind til forhold, der har ændret sig siden opstart af medicin, fx:
 - Mere struktur
 - Vaneændringer
 - Mere åbenhed over for venner og familie
- = Altså en elementær videnskabsmetodisk tilgang i jagten på fælles 3. variable 😊

Relevante karakteristika for patientgruppen

- **"I'm a hopeless case"**, fordi end ikke psykofarmaka har hjulpet mig 😞
- **Lav self-efficacy**
- **Mistillid** til systemet
- Oplevet mange fejlslagne **"terapiskift"** → mistillid til (psyko)terapi (men: manualisering + CBT osv.?)
- Oplevet **modstand** fra læger og psykiatere = **føler sig ikke forstået**, man har faktisk ret (T2)
- Frygter "manglende sygdomsindsigt"
- Har sjældent eller aldrig oplevet medbestemmelse!

Vigtigheden af kritisk og opmærksom informationssøgning

- En videnskabelig gennemgang af patienthåndbogen:
<http://www.deadlymedicines.dk/wp-content/uploads/2017/05/G%C3%B8tzsche-om-Videbechs-%C3%A6ndrede-afsnit-om-SSRI-i-Patienth%C3%A5ndbogen-maj.pdf>
- **Muzina (2010):** "You can help prevent ADS by educating patients about the need to adhere to antidepressant regimens and to avoid missing doses".
- **Ogle & Akkerman (2012):** "Reassurance should be provided that the presence of discontinuation symptoms symptoms does not mean the patient is addicted to the medication"
- **Schatzberg (2006):** "Clinicians should reassure their patients that this syndrome is easily manageable... and the importance of taking medication consistently"
"Importantly, clinicians should emphasize that SRI discontinuation does not indicate addiction or dependence."
(Conflict of Interest: 6/6 fra bl.a.: Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Pfizer, Wyeth, Eli Lilly, Lundbeck...)

Igangværende forskning ☹️

- **Nordentoft (☹️/😊)** – udtrapning af neuroleptika (N=250)
 - "Hver tredje måned vil man skrue **25** procent ned for medicinen"
 - "En psykose **starter** formentlig på grund af forskellige **forstyrrelser i hjernens signalstoffer**"
- **Schatzberg et al. (2006):** "Depending on results of preclinical studies evaluating the role of neurotransmitter systems in SRI discontinuation syndrome, **antidote studies could be performed to determine whether and which specific drugs would abate or prevent some symptoms of discontinuation**"

Igangværende forskning og projekter 😊

- **Carolien Wentink**, Holland: Ph.D om "*Discontinuation of antidepressant medication in primary care whether or not supported by MBCT*"
- **Claudi Bockting**, Holland: "*Tapering AD with P-CT*"
- **Nina Molenaar**, Holland: "*P-CT with guided tapering of antidepressants during pregnancy*"
- **Tony Kendrick**, Southampton: Tester online programmet "*LifeGuide*" + undervisning af lægerne
- **Dee Mangin**, New Zealand: "*a placebo controlled trial of withdrawal from antidepressants*"
- **Benzorådgivningen** tager nu også fat på antidepressiva
- **International Institute for Psychiatric Drug Withdrawal** (Peter Gøtzsche, Robert Whitaker, Will Hall, John Read, Jaakko Seikkula, Sami Timimi, Olga Runciman, Magnus Hald, Volkmar Aderhold, Carina Håkansson, Birgitta Alakare)
- **Dokumentarserie** på vej
- **3 Dokumentarfilm** på vej: Cause of death: Unknown + Katrine Borre + "diagnosing psychiatry" af Anahi)