

Psykologens rolle i udtrapning af psykofarmaka

... Så blev vi trætte af at diskutere for/imod;
nu skal patienterne hjælpes ud 😊

Anders Sørensen, psykolog
Ph.D.-studerende, Nordisk Cochrane Center
Ekstern lektor, Institut for Psykologi
Københavns universitet
aks@cochrane.dk



Udtrapning i praksis*

**Cochrane Reviews
rolle?**

Psykologens

**Safe withdrawal of
psychiatric
drugs**

**Retssikkerhed
guide
Ved tvangs-**

**Praktisk
til**

Udtrapning uanset:

Diagnose(r)
Guidelines

Præparat(er)

Lægeudtalelser

Varighed

Stress

"Eksklusion" kun ved:

utilstrækkelig prioritering

Udtrapning er ikke bare *non-inferior*

- | | |
|--|---------------------------|
| 1 Efexor 37,5 (5) | 2 Efexor 75 (9) |
| 3 Efexor 75 (20), Abilify (10) | 4 Efexor 150 (10) |
| 5 Efexor 150 (10) | 6 Sertralin 50 (17) |
| 7 Sertralin 100 (9) | 8 Sertralin 150 (3) |
| 9 Sertralin 50 (16) Seroquel 50 (3) 10 Sertralin 150, Tafil 1 (20) | |
| 11 Paroxetin 50 (8) | 12 Paroxetin 10 (14) |
| 13 Paroxetin 40 (10) | 14 Paroxetin 10 (13) |
| 15 Citalopram 40 (15) | 16 Citalopram 20, Lyrica |
| 225(20) | |
| 17 Duloxetine 120 (5) | 18 Lamotrigine 150 (6) |
| 19 Olanzapine 10 (14) | 20 Seroquel 500 (4) |
| 21 Jonas ? ? | 22 Quetiapine. 200, Lith. |
| 200 (7/13) | |
| 23 Buspiron 20, Efexor 75 (19), Lamotrigine 300 (2) | |

Hvad får' du laver du?? Hvordan så sikker på ikke at "tage

Models of drug action

Disease centred model	Drug centred model
Drugs correct an abnormal brain state	Drugs create an abnormal brain state
Drugs as disease treatments	Psychiatric drugs as <i>psychoactive drugs</i>
Therapeutic effects derived from effects on (presumed) disease pathology	Useful effects are a consequence of the drug induced state
Paradigm: insulin for diabetes	Paradigm: alcohol for social anxiety

Major tranquilizers → anti- psychotic

*Chemical restraints, which sedated people and rendered them more manageable, **without affecting the underlying problem.***

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)

Warned that the children's underlying physical and mental problems **still needed careful psychosocial therapy** from trained professionals... SFK essentially ignored it.
(Charles Bradley on Benzedrine; Corrigan 2014)

Kemisk ubalance teorien

- Opstod baglæns
- 1954: Chlorpromazin sammenlignes med insulin
- Indledte en jagt på biomarkører, som til dato kun har fejlet *(Whitaker, 2010; Moncrieff, 2008; 2013; Borsboom & Cramer, 2013; Leo & Lacasse, 2005; 2015; Gøtzsche, 2015; Kirsch, 2009; Breggin 2016; 2013; Glenmullen, 2005; Breggin & Cohen, 1999)*
- Medicinske model i DSM III i 1980 pga. kritik af feltet i løbet af 70'erne
- Irish Medical Board forbyder GSK at hævde det
- Absurd at vi skal modbevise det ubeviste?
- Ved (videnskabelig) uenighed, send data til aks@cochrane.dk, please!

Flere biologer/medicinere konkluderer samme

- 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**
- The dubious rationale for taking SSRIs, **promoted by pharma companies**, is a deficiency of serotonin in the brain, so some patients believe they have to remain on treatment for life **Tony Kendrick; læge, professor**
 - Elevations or decrements in the functioning of serotonergic systems per se are not likely to be associated with depression **NIMH, >1984<**

- Although it is often stated with great confidence that depressed people have a serotonin or norepinephrine deficiency, **the evidence actually contradicts these claims.** Elliot Valenstein, Professor emeritus of neuroscience.
- A serotonin deficiency for depression **has not been found.** Joseph Glenmullen, psychiatrist, Harvard.
- I spent the first several years of my career doing full-time research on brain serotonin metabolism, but **I never saw any convincing evidence that any psychiatric disorder**, including depression, **results from a deficiency of brain serotonin.** In fact, we cannot measure brain serotonin levels in living human beings so there is no way to test this theory. Some neuroscientists would question whether the theory is even viable, **since the brain does not function in this way, as a hydraulic system** David Burns psychiatrist Stanford

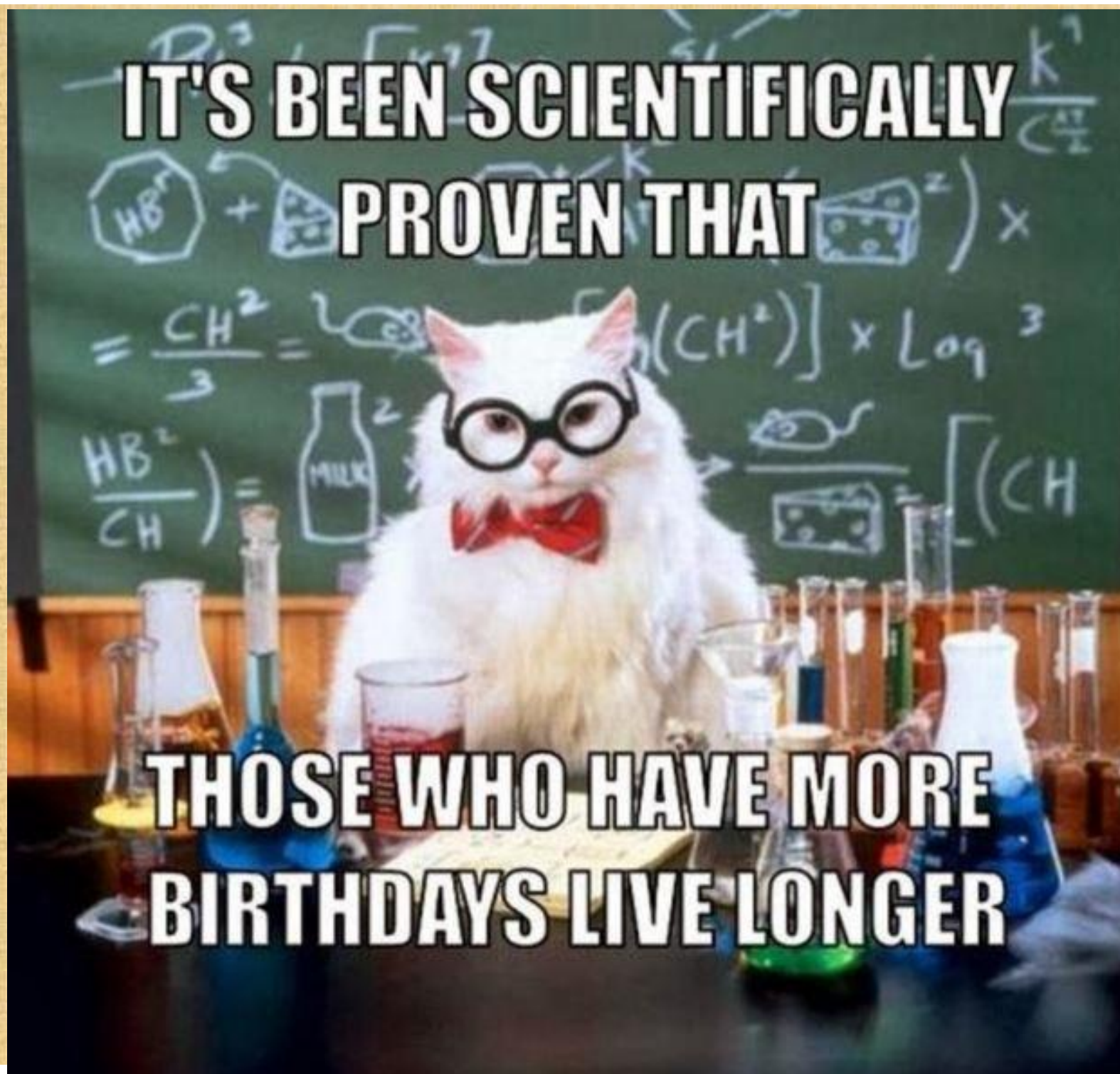
- There is no compelling evidence that a lesion in the dopamine system is a primary cause of schizophrenia (Stephen Hyman i 2002; Director of the Stanley center for psychiatric research and former director of NIMH (1996 – 2001))
- I don't think there's any convincing body of data that anybody has ever 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, 5. lit. i. Clin. i. Exp. i. Psychiat. i. Dis. i. Time*)

”Beviser” er bare korrelations- analyser, som tolkes ud fra antagelser

*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)*

**IT'S BEEN SCIENTIFICALLY
PROVEN THAT**

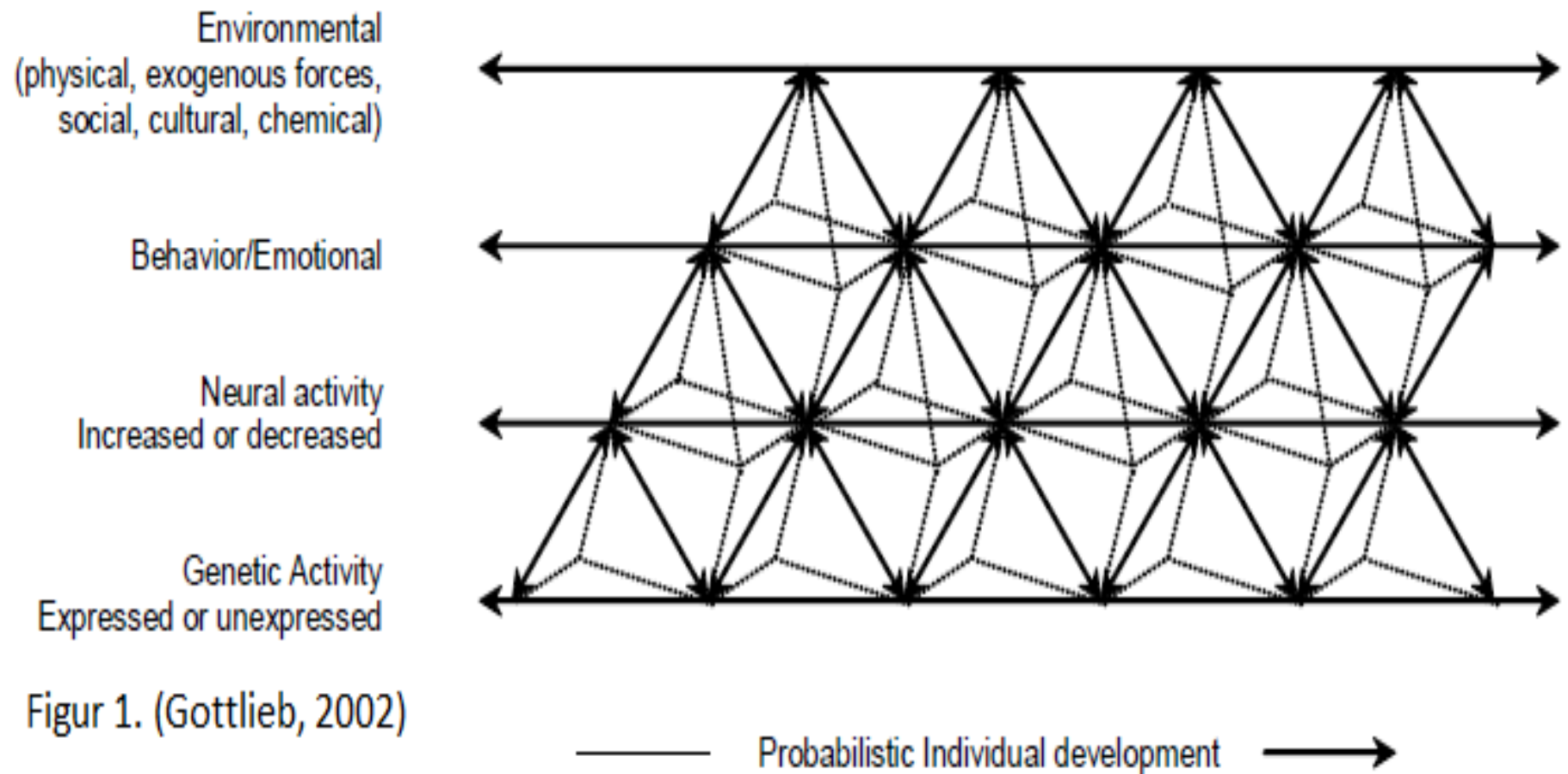
**THOSE WHO HAVE MORE
BIRTHDAYS LIVE LONGER**



Francis Crick's (1956) *Central Dogma of Molecular Biology*

- DNA → RNA → Protein/neuron (=specificering)
- “the opposite causation is claimed impossible”
- Unidirektionelt, lineært kausalt, irreversibelt og statisk
- Genomet som en passiv skabelon, der bare venter på at blive aflæst
- **Epigenetik:** Specificering er ikke endegyldig, proteinerne sidder bare meget godt “fast”

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, 2002)

”Medicineret ja/nej” som undladt confound! 1 semesters videnskabsmetode!

- Swanson’s (1998) review af MRI-litteraturen: Atrofi i Front. Lob og Basal. Gangli ved ADHD.
- **I 14/14 studier (N=247/259) var pt. medicineret!**
- Hverken titler, abstracts, konklusionsafsnit eller pressemeddelelser nævnte denne confound
- Selvom Nasrallah (1986) finder, at Ritalin faktisk er i stand til at skabe atrofi ved ADHD

nt

Første omfattende hjerneskanning af ikke-medicinerede var ca. lige så ringe

1) Ikke-medicineret ADHD vs. kontrol
Mean age 8.3 vs. 10.5

2) Ikke-medicineret ADHD vs. Medicineret ADHD
Mean age 8.3 vs. 10.9

Conclusion: "*The cerebrum as a whole and the cerebellum are smaller in children and adolescents with predominantly combined type ADHD*" + "*Conversely, we have no evidence that stimulant drugs cause abnormal brain development*". (Castellanos et al., 2002)

Whitakers anomalier

- Psykofarmaka fremlægges som effektive wonderdrugs, **men:**
- Omfanget af psykisk lidelse stiger både i antal pt. og varighed
- Depression er gået fra episodisk og sjælden lidelse til kronisk og "2. leading cause of disability"
- U-lande har langt bedre helbredelsesrater end vestlige lande
- Der var færre diagnosticerede skizofrene (særligt kroniske) **før** udbredelsen af neuroleptika, og de var indlagt i kortere tid
- WHO's eget mål for "life years lost to disability" stiger voldsomt
- Antallet af overførselsindkomster pga. psykisk lidelse er steget i **alle lande**, hvor det er blevet undersøgt; med faktor 4 siden 1987 i USA, New Zealand og Australien
- Påfaldende korrelation mellem ^^ og vedtagelsen af den medicinske model i DSM 3 samt overordnet stigende brug af psykofarmaka

Langtidsstudierne (Whitaker, 2010)

- Harrow & Jobe (2007) 15 års FUP af 145 psykotiske patienter:
Off antipsychotics: **40%** vs. On antipsychotics: **5%** recovered
- Wunderink (2013) 7 års FUP af 103 patienter randomiseret til:
Udtrapning: **40,4%** vs. vedvarende antipsykotika: **17,6%** recovered
- Bockting (2008) Tilbagefaldsrater ved 2 års FUP af:
Ingen: **26%** vs. vedvarende: **60%** vs. sporadisk AD: **64%**
- Goldberg (1998) continuing depression ved:
Diagnosticeret/medicin: **51,6%** vs. Diagnosticeret/ingen medicin: **25,2%**
- Pattern (2004)
Antal depressive uger pr. år = medicineret / ikke-medicineret:
19 **11**

Konklusion: "Psychiatric drugs increase chronicity, especially of periodic states". – Robert Whitaker

Hvad er omfanget af iatrogen "psykopatologi"?

- Treating anxiety by discontinuing antidepressants: A case series
Beskriver 12 cases hvor udtrapning medførte markante reduktioner i angstsymptomer + diagnosefrihed
"Some patients with anxiety may be treatable not by adding medications, but rather by tapering off existing ones." (Phelps & Maniopoulos, 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 (clinical significance).** Mean decline of -18.6; 50.5 → 31.8, $P < 0.001$.
→ **CONCLUSION:** *"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

”Mere skade end gavn” (Primum non nocere)

- 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?

- **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
- ...
- ...
- Altså: Både klinisk signifikans og antallet af statistisk insignifikante studier er komplet irrelevant

Metaanalyserne (A)

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

Khin et al., 2011 **(FDA)**

2,50

Gibbons et al., 2012

2,56

Jakobsen et al., 2017

1.94*

"Stone" 2015 **(FDA)**

1,80 Ej

publiser.

HAM-D vs. CGI

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

(Leucht et al., 2013; Moncrieff & Kirsch, 2015)

- **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 kan diskuteres om insignifikans = de virker ikke. Men de virker bestemt ikke efter hensigten.
- Antallet af fælles 3. variable er bogstaveligt talt uoverskueligt (og "placebo" er kun én af dem).
- Udtrapning af AD handler meget om at besvare spørgsmålet "hvad har *ellers* ændret sig i takt med, at du har fået det bedre?"

Men! De aktive ingredienser spiller ingen reel rolle

(1. argument for irrelevans af medicinsk viden)

- Samme effekt (24-26%) ved alle præparater: TCA, SSRI, lithium, benzodiazepiner, barbiturater, synthetic thyroid hormone (Kirsch, 2008)
- Genfundet i metaanalyse af 234 studier: Ingen forskel mellem præparater, heller ikke "sensationen" fra 2.-generation (Gartlehner et al. 2011)
- Tianeptine vs SSRI vs TCA
63% **62%** **65%** (Wagstaff, Ormrod & Spencer, 2001)
- Diagnosticerede depressive udmærker sig ikke ved lavt serotonin-niveau, **og** SSRI virker ikke bedre på subgruppen med lavest niveau (Kirsch, 2009)
- Induceret monoamine-depletion i raske

The tailoring hypothesis

- Staying on same drug = switch to another drug i dobbelt blindede studier (Bschor & Baethge, 2010; Bschor et al., 2016)
- ***STAR*D resultat:*** Uanset præparat-skifte var responsraterne 26-28%
SSRI1 → SSRI2 = SSRI → SNRI/
Bupropion...
(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

Metodisk overdrivelse af effekt

Conflicts of interest / ikke-uafhængig forskning

Fraværet af uafhængig myndighed (*fra watchdog* → *pet*)

Bestikkelse og korruption

Ghostwriting

Umiddelbart appellerende, men i virkeligheden yderst fejlbehæftet videnskabsmetodik

Et helt paradigme bygget op på tiltroen til den nu modbeviste medicinske model = kognitiv dissonans

Tony Stanton

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

- Ca. **40%** af effektstudierne publiceres aldrig!
- Af samlet FDA datasæt viser kun **43%** (statistisk) signifikans (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)

Stort set ingen læser rådata fra psykiatrisk forskning

Rådata & trial registrations



Forskningslitteratur



Fagfolk

David Healy: Største kløft mellem rådata og akademisk litt. finder vi i psykiatrien

Underrapportering af skadevirkninger

- Selvmord ifølge FDA 5/52960 Selvmord ifølge PG 5/2963
2/1427
Fejl på **1400%** (Gøtzsche, 2015) 9/6993
- Selvmord 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** – er det fair?
- Effektstudie (N=245) viste HMD 3 i rådata, men i
publikationen viste den HMD 15 - hvorfor? Fordi
de udvalgte de 27 patienter, hvor det var tilfældet
(Kirsch, 2008)
- Seksuelle forstyrrelser underdrevet til 2-5%
korrekte tal er >50% (Read, 2014 (**62%**); Mind, 2012; Williams, 2006)
+ ikke sjældent irreversibelt ☹

The MTA ADHD study

- “I think that we exaggerated the beneficial impact of medication in the first study ... The children had a substantial decrease in their rate of growth ... **there were no beneficial effects – none** ... that information should be made very clear to parents.”
- **Men, NIMH skrev så:**
“Improvement following ADHD treatment sustained in most children.” (Gøtzsche, 2015)

Conflict of interest: Hverken FDA eller APA er uafhængige ☹

- | | 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)
 - 9/10 forfattere på guidelines har financial ties
(Baughman, 2004)

Interne rapporter (Glenmullen, 2001)

- *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)
- Youtube "antidepressants suicide"
- OBS: Firmaerne bliver jo også sagsøgt. Og taber. Ofte. (www.breggin.dk)

Bias i psykiatrisk forskningsdesign

1) **Utilstrækkelig blinding** når 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 **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

Og så til det nørdede

Citater fra patient i udtrapning

*"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!"*

pretreatment

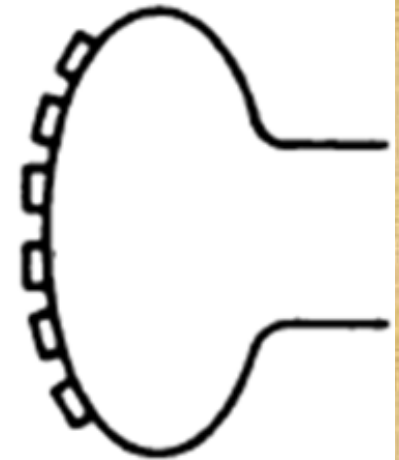


SE
SE
SE

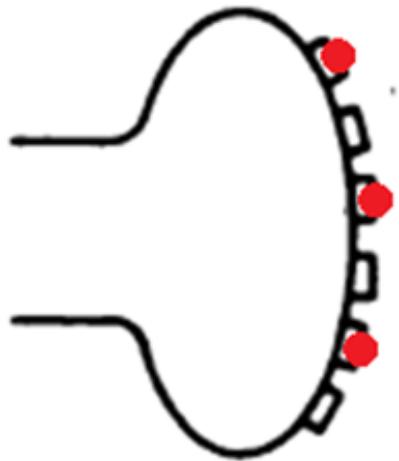
short term treatment



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"

pretreatment



SE
SE
SE

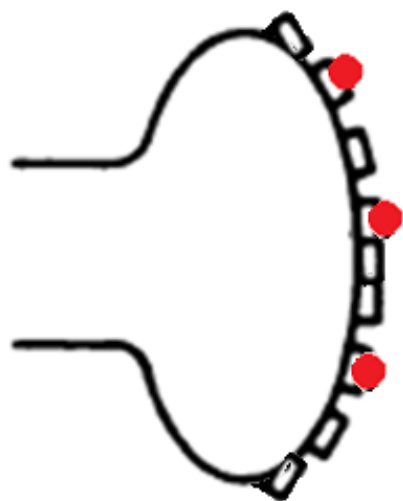
short term treatment



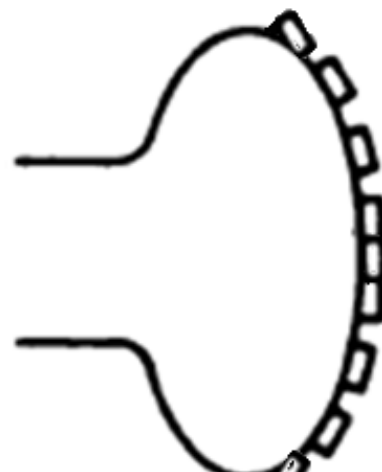
SE
SE
SE
SE
SE
SE
SE



long term treatment withdrawal state



SE
SE
SE
SE
SE
SE
SE



SE
SE
(SE)



Methylphenidat

- Ritalin blokerer genoptagelsen af (primært) dopamin og noradrenalin.
- Nervesystemet kompenserer fx ved at øge antallet af dopamin-transportere, hvis funktion er at fjerne signalstofferne fra synapsen
- Jo flere dopamin-transportere, jo hurtigere fjernes dopaminen fra synapsen
- "The brain is then fooled into thinking it must increase the number of the transporter. This extra exertion results in the brain's vigorously trying to overcome the stimulant effects." (Corrigan 2014)
- *"Physical **addiction** to cocaine may result from **prolonged** exposure to **excess** dopamine in the*

... 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...
... 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, 2012).
- “the compensatory adaptations might actually make you more biologically prone to depression over the long

- 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 = abstinensstilstand

- **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)

Alle 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**
og
GABA Øger (primært) den hæmmende beroligende neurotransmitter
- **Methylphenidat**
noradrenalin Øger (primært) dopamin og

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.**"
- "SSRIs are defined in the present study as having affinity for the 5-HTT at **least two orders of magnitude higher than that for other receptors.**"

- Ps. Serotonin-receptorer er overalt i kroppen 😊

Abstinensdepressioner findes

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

- Fluoxetine Sertraline Paroxetine
(n = 63) (n = 63) (n = 59)

Worsened mood

22%

28%

45%

Irritability

17%

38%

35%

Agitation

16%

37%

31%

Hamilton increase ≥ 8

6%

30%

36%

(1998)

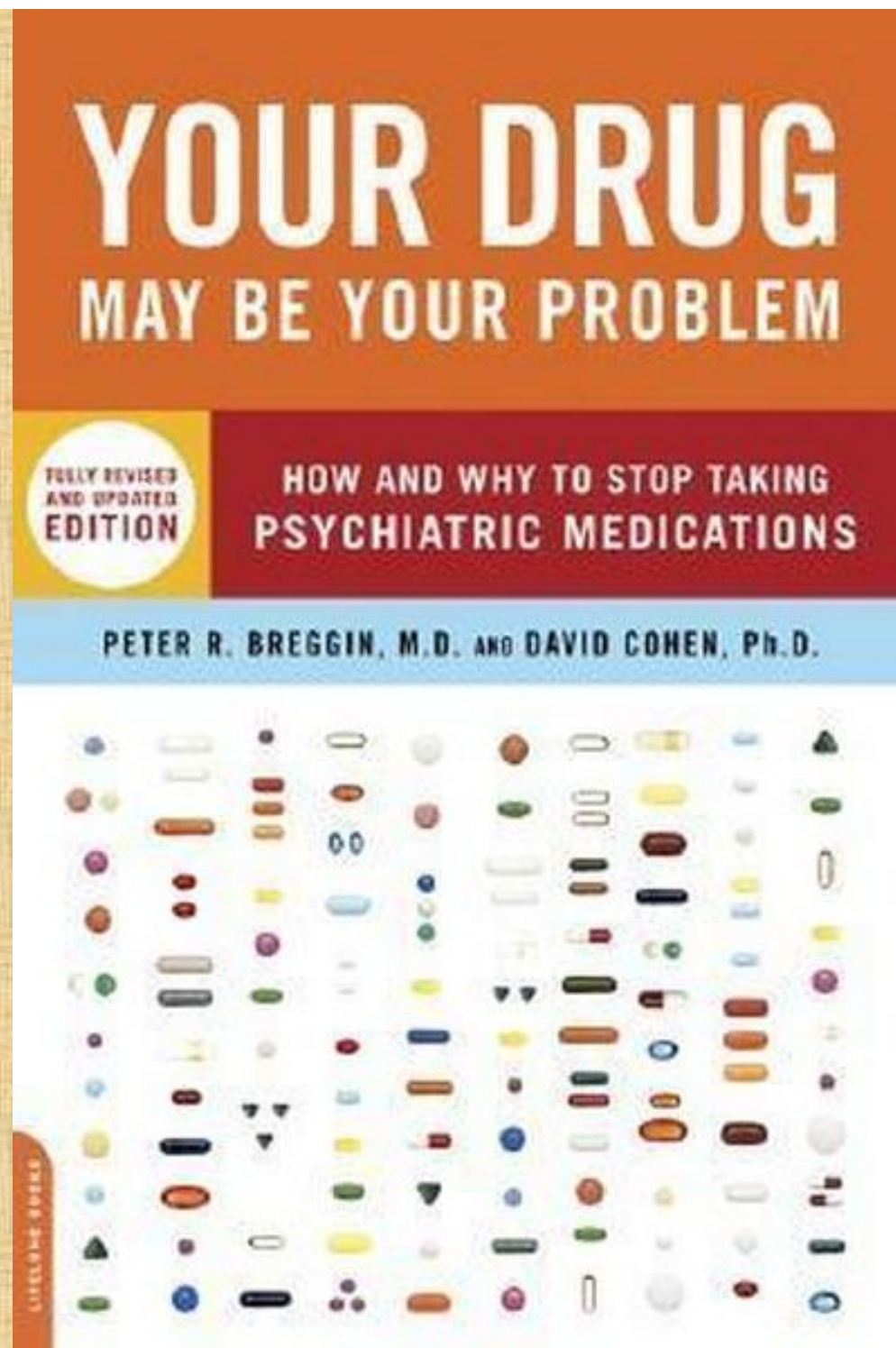
Rosenbaum

Stoffer vil altid være på vej ud af kroppen igen

Så hvordan kan
abstinenssymptomer
udelukkes som
confound?
(+ bivirkninger)

**Udtrapning =
intervention**

Måske endda
nødvendigt?



Whitaker

Stimulants Can Induce Mood Swings That Are Basis for Bipolar Diagnosis

Stimulant-induced symptoms		Bipolar Symptoms	
Arousal	Dysphoric	Arousal	Dysphoric
Increased energy Intensified focus Hyperalertness Euphoria Agitation, anxiety Insomnia Irritability Hostility Hypomania Mania Psychosis	Somnolence Fatigue, lethargy Social withdrawal Decreased spontaneity Reduced curiosity Constriction of affect Depression Emotional lability	Increased energy Intensified goal-directed activity Agitation Severe mood change Decreased need for sleep Irritability Destructive outbursts Increased talking Distractibility Hypomania Mania	Sad mood Loss of energy Loss of interest in activities Social isolation Poor communication Feelings of worthlessness Unexplained crying

Hvad er omfanget af iatrogen "psykopatologi"?

- Treating anxiety by discontinuing antidepressants: A case series
Beskriver **12 cases** hvor udtrapping 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, $P < 0.001$.
→ CONCLUSION: *"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

Psykiater Lisbeth Kortegaard

- Lisbeth trappede *alle* børn ud; deriblandt *flest* med polyfarmaci af ritalin, SSRI og neuroleptika.
"Han kommer her, tungt medicineret, det har ikke hjulpet, der er kun en vej frem. Vi må rydde bordet og finde ud af, hvad er problemet egentlig? Hvad er virkning af medicin, hvad er bivirkninger, hvad er interaktioner? Så vi begyndte at trappe alle de her børn ud af medicin. Og det var fantastisk, fordi, de fik det så godt *alle sammen*. Og det var uden undtagelse, alle børnene fik det bedre når de kom ud af medicinen".
- "Jeg har aldrig set et barn få det dårligere af at blive trappet ud af medicinen. Jeg har kun set børn få det bedre af det".

Så jo, det kan lade sig gøre.

TABLE 3. Milligrams of Psychotropic Medication Dispensed Per Day, by Class and Unit

	Friday, 10 Feb 2006		Friday, 9 Feb 2007		Friday, 8 Feb 2008	
	UNIT		UNIT		UNIT	
CLASS	A	B	A	B	A	B
α -Adrenergic agonists	0	1	0	1	0	1
Anti-depressants	30	445	125	310	0	120
Antipsychotics	1529	339	740	193	0	196
Mood stabilizers	4310	1450	3150	2775	0	1375
Stimulants	108	54	0	15	0	0
TOTAL Mgs/DAY BY UNIT	5977	2289	4015	3264	0	1692
TOTAL Mgs/DAY (% CHANGE)	8266 (0%)		7279 (- 12%)		1692 (-80%)	

Kilde: Levin, E C, J Am Acad Psychoanalysis and Dynamic Psychiatry; 2009, 37(3); 519-538

(Ir)relevans af medicinske viden?

- Tilsvarende effekt ved alle præparater
- Tailoring hypothesis modbevist
- Biologisk ætiologi (i.e. behov) modbevist
- Al psykofarmaka modarbejdes = afhængighed
- Receptorer findes overalt i kroppen og fungerer ikke isoleret
- **Men:** Kan langvarigt indtag eller udtrapning i sig selv medføre reel lægelig sygdom?
- **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 patientberetninger om medvillige læger)

Hvorfor psykologen?

Hvad siger patienterne selv?

- "Frygten og usikkerheden ved at stoppe uden tilstrækkelig vejledning/støtte var større end frygten og usikkerheden ved at fortsætte" (Verbeek-Heide & Mathot 2006)
- 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 (Leydon et al (2007)
- 1) At "støttende vejledning" i udtrapningsfasen ikke er tilgængelig, 2) patientens personlige omstændigheder i øjeblikket og 3) lægens overvejelser (Bosman et al. 2016)
- "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." (Lucassen et al.)

Hvad siger forskningen? (AD)

- Kuyken 2008: MBCT (**75%**) 3 måneder
- Kuyken 2015: MBCT (**71%**) >6 måneder
- Huijbers 2016: MBCT (**53%**) >6 måneder
^^Udtrapning **efter** + lav adherence
- Klein 2017: CBT (**40%**) >6 måneder
- Fava 2004: CBT+Lifest. Chang (**90**) vs. contr. (40%),
3-5 måneder
- Eveleigh 2017: **6%** vs. **8%** (48% rejected withdrawal!) ≥ 9mths

"Intervention... similar to those in the british NICE guidelines... current guidelines on antidepressant tapering and information about the discontinuation syndrome"

Benzodiazepiner

Gosselin 2006: CBT (75%) vs nonspecific therapy control (37%), 7.25 YRS.

Morin 2003: relapse rates; CBT* (69%) vs supervised medication taper (30%) vs combo (33%), 18.9yrs, insomnia. **consult family physician for withdrawal advise*

Morin 2004: Supervised withdrawal program (48%) vs CBT for insomnia (54%) vs combo (85%), 19.3yrs
63 % var helt ude efter 7 uger!

Otto 1993: Group CBT + slow taper (76%) vs slow taper (25%) >6 months

Spiegel 1994: TS, slow taper (80%) vs. + CBT (90%)

6 months FUP relapse rates: 50% vs. 0%

RADS' officielle retningslinjer

- *"Halvér dosis (fx fra 40 mg citalopram) og vent en til to uger."*
- *"... tilpasning til den enkelte patient."*

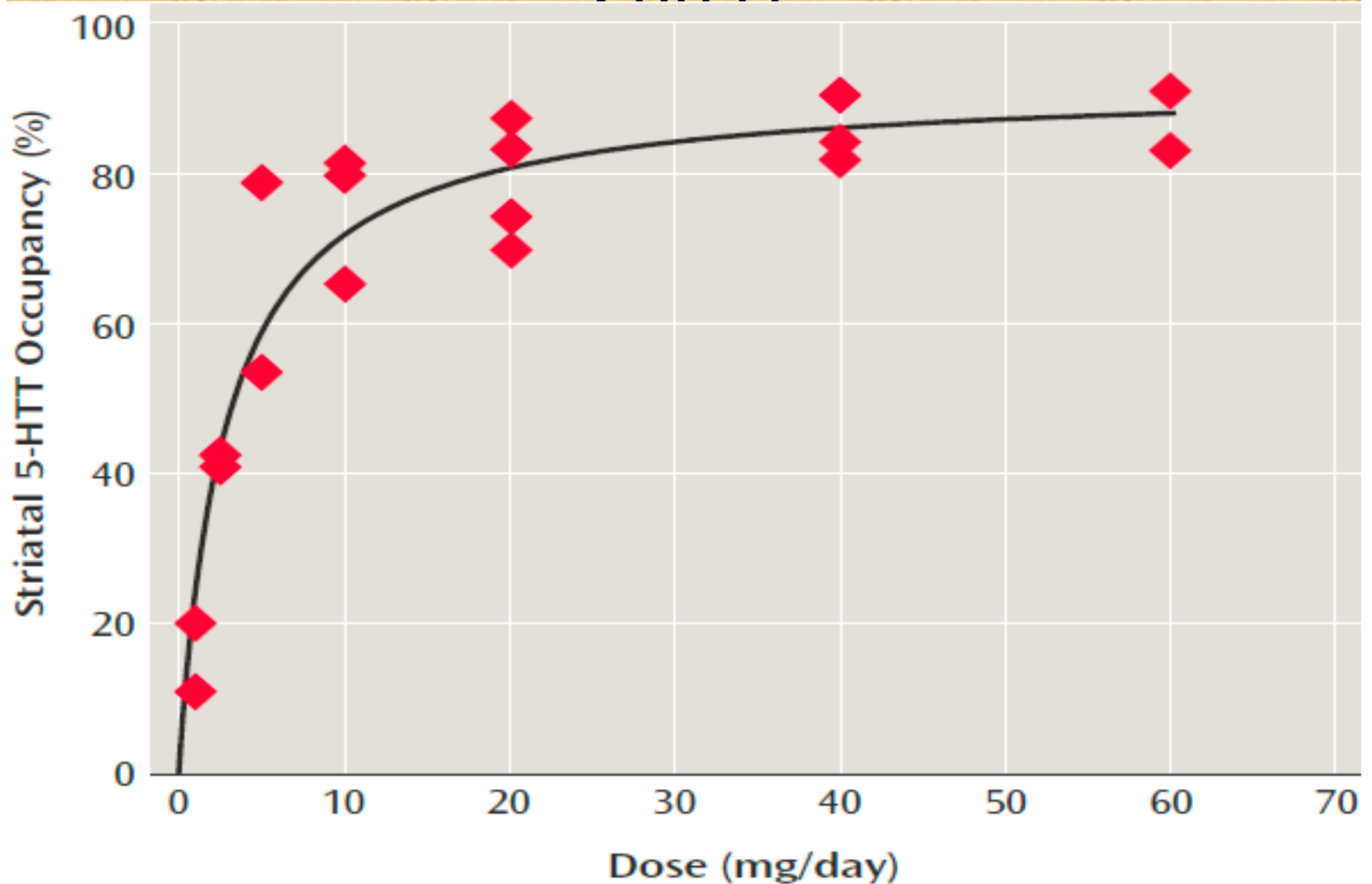
Når udtrapning bliver svært

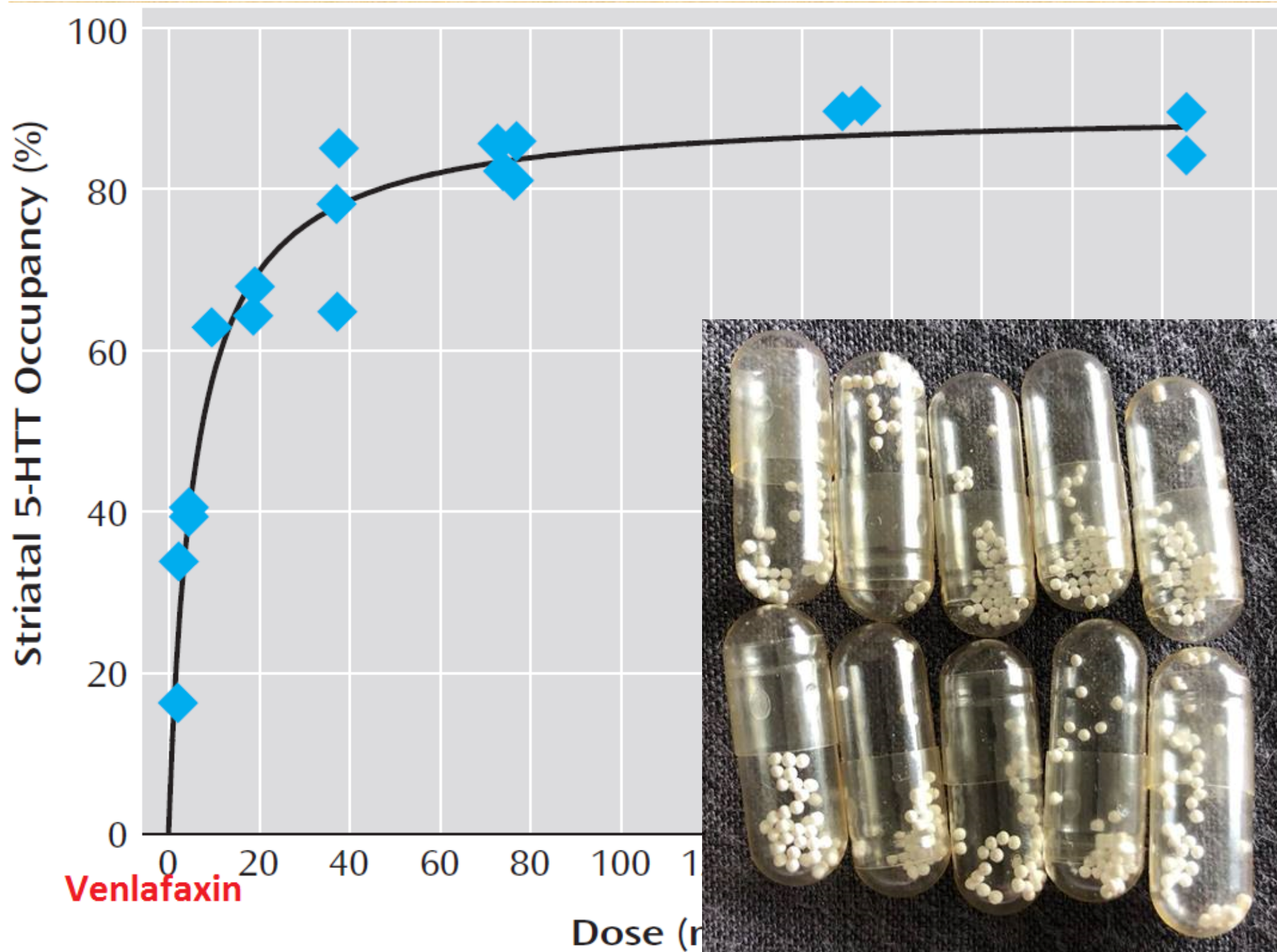
- 1) Abstinenser
- 2) "Placebo" / confounds
- 3) Genkomst af underliggende lidelse
- 4) Angst for genkomst af "underliggende" lidelse
- 5) Aftagende emotional blunting; følelsernes genkomst
- 6) At det virker og du har behov for det

1) Abstinenser

- Ej farlige, tegn på sygdom eller effektiv behandling, **men opfattes gerne således**
- = angstreaktion → "kognitiv omstrukturering" **(Jeg er overbevist om, at det kan få mange ud!)**
- Afhænger af T2 og dosisreduktioner (varighed?)
- **Sværhedsgraden stiger** i takt med udtrapningen

Dosis-occupancy forhold (Meyer 2004)





• Fixed-dose RCTs review – Safer 2016

- Altamura et al, 1988 Fluoxetine 20, 40
- Bakish et al, 2014 Levomilnacipran ER 40, 80
- Benkert et al, 1997 Paroxetine 20, 40
- Boyer et al, 2008 Desvenlafaxine 50, 100
- Burke et al, 2002 Escitalopram 10, 20
- Dunner and Dunbar, 1992 Fluoxetine 10, 20, 40
- Jenner, 1992 Paroxetine 10, 20, 30, 40, 50
- Pritchett et al, 2007 Duloxetine 40, 60, 80, 120
- Schweizer et al, 2001 Sertraline 50, 100
- Walczak et al, 1996 Fluvoxamine 50, 100, 200
- Asnis et al, 2013 Levomilnacipran 40, 80, 120
- Bech et al, 2006 Duloxetine 40, 60, 80, 120
- Bech et al, 2010 Desvenlafaxine 50, 100, 200, 400
- Bech et al, 2006 Escitalopram 10, 20

- Clayton et al, 2015 Desvenlafaxine 50, 100
- Khan et al, 1998 Venlafaxine 75, 150, 200
- Lepine et al, 2004 Sertraline 50, 100
- O'Connor et al, 2014 Levomilnacipran 40, 80, 120
- Montgomery et al, 1993 Citalopram 20, 40
- Preskorn and Lane, 1995 Sertraline 50, 100, 200
- Rudolf et al, 1998 Venlafaxine 75, 225, 375
- Schweizer et al, 1990 Fluoxetine 20, 60
- Soares et al, 2009 Desvenlafaxine 50, 100, 200, 400
- Thase et al, 2009 Desvenlafaxine 50, 100, 200, 400
- Wernicke et al, 1987 Fluoxetine 20, 40, 60
- Feighner and Overo, 1999 Citalopram 10, 20, 40, 60
- Fabre and Putman, 1987 Fluoxetine 20, 40, 60
- Schweizer et al, 1991 Venlafaxine 75, 225, 375
- Dornseif et al, 1989 Fluoxetine 20, 60
- Russell et al, 2008 Duloxetine 60, 120
- Amin et al, 1989 Sertraline 50, 100, 200

- Sheikh et al, 2000 Sertraline 50, 100, 150
- Baldwin et al, 2006 Escitalopram 10, 20
- Clayton et al, 2006 Sertraline 50, 100, 200
- Endicott et al, 2007 Duloxetine 60, 120
- Koponen et al, 2007 Duloxetine 60, 120
- Lader et al, 2004 Escitalopram 5, 10, 20
- Lepola et al, 1998 Citalopram 10/15, 20/30, 40/60
- Liebowitz et al, 2002 Paroxetine 20, 40, 60
- Lundberg et al, 1998 Sertraline 50, 100, 200
- Lydiard and Bobes, 2000 Paroxetine 20, 40, 60
- Marshall et al, 2001 Paroxetine 20, 40
- Montgomery et al, 2002 Venlafaxine ER 37.5, 75, 150
- Endicott et al, 2007 Sertraline 50, 100
- Pollack et al, 2007 Venlafaxine 75, 150
- Rickels et al, 2003 Paroxetine 20, 40
- Sheehan et al, 2008 Duloxetine 60, 120
- Stein et al, 2006 Escitalopram 10, 20
- Stein MB et al, 2005 Venlafaxine ER 75, 150/225

disorder diagnosis. Nearly all (51/52) of fixed dose SRI trials for the treatment of MDDs and anxiety disorders revealed a *flat* dose-response curve for efficacy¹⁴⁻⁶⁴ (Tables 1A and 1B). One

disorders. Particularly important was the finding that most SRI ADEs have an ascending dose-response curve. These ADEs include sexual dys-

used: after a 3- to 5-week SRI clinical trial, subjects who were deemed nonresponders were randomly assigned to an extended placebo-controlled 5- to 6-week trial to receive either the lowest effective fixed dose of an SRI or 1 or more higher fixed doses (with 1 or more placebos).^{16,37,44,83,84} In placebo-controlled clinical trials with adults newly diagnosed with MDD, the subjects were given different SRI doses to compare for efficacy.^{18-20,22,26,34,40,42} In both scenarios, there consistently was no statistical advantage for efficacy in SRI treatment above the minimum effective dose.)

2) "Placebo"/confounds

→ Placebogruppen oplever også tilbagefald!

- Sikkerhedsadfærd; angst for ikke at kunne klare det selv (nocebo?)
- Mening og forklaring
- Håb
- Eksistentielle spørgsmål – hvem er jeg så?
- **Flere?**

2.1) "Men jeg oplever altså, at min medicin har hjulpet mig?"

- Hvis fremgang tilskrives medicinen, vedligeholdes indtaget også rationelt
- 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 confounds 😊

3) Genkomst af underliggende lidelse

- I bedste fald kan psykofarmaka symptombehandle, aldrig kausalbehandle

→ Udtrapning = tilbagefaldsbehandling + *oprigtig* behandling
- **Et paradoks, at medicinsk behandling alligevel ofte ender med psykoterapi**

4) Angst for genkomst af underliggende lidelse

- "Jeg vil for alt i verden ikke have det, som jeg havde det dengang 😞"
- Dårlige dage og nedture agerer flashbacks
→ Panik angst? Nocebo?
- Vigtigt at **aflive** idéen om lineær fremgang; det går op og ned!
- ... Og emotionelle skemata fra psykiatrien

5) Aftagende emotional blunting

- At vågne op til sig selv når følelserne kommer igen
- Sker gerne med:
Fuld kraft
Blandet med humørsvingninger og irritabilitet
Hæmmede håndteringsevner
= en omvæltning. **Rumination?**

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
- Rigiditet/insensitivitet
- Experiential avoidance

Hensigtsmæssig ER

- Accept, omstrukturering, defusion, problemløsning*
- Fleksibilitet/kontekst-sensitivitet
- Accept, mindfulness, detachment, defusion, værdiorienteret handling

Experiential Avoidance

definition

- **"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)

Grundlæggende rationale: EA skaber "dirty

Experiential Avoidance

- Kan **forudsige**:
Udviklingen af angst efter stress, PTSD-symptomer, reduceret livskvalitet og antal dage brugt i behandlingssystemet.
- **Modererer** indvirkningen af:
1) Behandling, 2) negative begivenheder og 3) de forskellige ER-strategier
- Psykopatologi korrelerer med "negative opfattelser af emotioner" og "frygt for negative emotioner" og "traits reflecting diminished tolerance to distress"
= 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 samme overgang
som psykoterapi for så meget andet
lidelse.**

Symptomer er uhensigtsmæssig

ED

undgåelse

isolation

tvangshandlinger

rumination
bekymring

**Emotions-
regulering**

stoffer
alkohol

distraktion

psykoser*

psykofarmaka

cutting

Det konstante, svære valg

- mellem øjeblikkelig abstinens-lettelse og den ubehagelige vej til medicinfrihed
- Udtrapning handler 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**
- EA og ER er ikke træk, men er intervenserbart
- Så hvordan? *Gør som du plejer* 😊

Dosisreduktioner

- **Fuld skrald** ned til plateau, derefter 5-10%/2-5uge
- Reducer → monitorer → stabiliser → reducer...
- Langsomt pga. forstyrret dagligdag, ikke skadeligt – **men ved vi egentlig det?**
- Trial and error: **Tålmod** [*det at kunne finde sig i lang ventetid, **forgæves anstrengelser** eller andet besvær uden at miste besindelsen*]
- ^^Det kan blive helt terapeutisk ☺ Måske endda helbrede reelle depressioner?

Brug abstinenserne, nu de er der

- Brug abstinenser som objekt for **øvelse** – spillovereffect
 - **Led efter paralleller til overordnede problemstilling**
 - Indstil håb om omfanget af iatrogene symptomer
- Mindfulness, ERT, MCT, ACT – alt med defusion
- Hvis processen **mangler positiv affekt** eller motivation kan intrinsisk motivation "induceres", fx gennem kortlægning af **værdi-diskrepans og handling**
- *Gør omfanget af handlinger i retning af værdier og mål på trods af symptomer til det gældende*

Farma-nørderi

- Kreativ opdeling af sidste dosis, særligt SNRI'er
- Skift til andet præparat med længere T2?
Næh
- Øge dosis
abstinense

Venlafaxin:

75 mg = 247

37.5 = 147



Farma-nørderi

- Granulaters depotfunktion ødelægges ved knusning eller tykning.
- **Enterotabletter/kapsler** må under ingen omstændigheder deles; må ikke komme i kontakt med mavesyre.
- Kapsel-indhold kan evt. opslemmes i vand.
- Praktiserende læger ved skræmmende lidt om dette, må vi erkende.

Praktisk

- 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, monitorer og mind om fremgang – det går af og til over hovedet på pt. selv (Jf. Medication spellbinding, Breggin)
- **Priorité**r og **indstil omgivelserne/tilværelsen** (eneste eksklusion)
- Italesæt både "Mr. Fix-it" vs. livsstilsændring og **primære følelser**

Hyppige patientkarakteristika

- Håbløshed, fordi ”**end ikke** psykiatrien har hjulpet mig ☹️”
- Frygter ”manglende sygdomsindsigt”
- Har oplevet modstand og føler sig ikke forstået, men har faktisk ret, særligt mht. abstinenser
- Har sjældent eller aldrig oplevet medbestemmelse
- ***Alle modsætninger af ovenstående er terapeutisk***