Høringsinnspill

Dato: 23.10.2023
Høringsutkast: 23/25520

1 Generelle utfordringer med høringsutkastet

Nevroleptika/dopaminantagonister har vist seg å være svært vanedannende medisiner for personalet i psykisk helsevern.

Høringsutkastet bryter i liten grad med det gamle psykiatriske verdensbildet der alle pasienter med antatt psykose burde medisiners med antipsykotika. Ikke minst inneholder høringsforslaget påstander som

- motsies av evidens som er fremlagt i samme høringsforslag.
- har tendens mot at antipsykotika fremheves misvisende og i bedre lys enn hva fremlagt evidens tilsier.
- har forskjell i håndtering av evidensgrunnlag for nevroleptika/dopaminantagonister sammenlignet med benzodiazepiner, og ulike anbefalinger for situasjoner som med fordel kunne vært håndtert likt.

Hvorvidt skjevfremstillingen skyldes helsetjenestens behov for fortsatt storstilt antipsykotikabruk grunnet vanedanning og avhengighet for denne medikamentklassen på systemnivå bør mulig vurderes.

Bruken av ordet antipsykotika i seg selv er i utgangspunktet problematisk, til tross for at dette er det per tid etablerte begrep for nevroleptika/dopaminantagonister Antipsykotika er bare en av flere legemiddelklasser som kan ha antipsykotisk effekt. Også benzodiazepiner og tildels opioider er anekdotisk kjent at kan ha antipsykotisk effekt. Overtonvinduet åpner i stadig større grad for skepsis mot overforbruk mot all psykofarmaka, inkluder nevroleptika/dopaminantagonister. Samtidig har forskere som tidligere Nordic Cochrane direktør Gøtzsche begynt å stille spørsmål ved hvorfor pasientene ikke tilbys benzodiazepiner i stedet for nevroleptika/dopaminantagonister ved akutt psykose.[1]

En mer opplysende tilnærming som gir bedre oversikt for pasienter og behandlere ville være om man endret ordet antipsykotika i veilederen til dopaminantagonister og/eller nevroleptika, og samkjørte fremstillingen av benzodiazepiner og nevroleptika/dopaminantagonister slik at det blir mulig å sammenligne fordeler og ulemper. I tillegg burde det vært samlet hva det finnes evidens for og hvor sterk denne evidensen er for begge legemiddelklasser.

I en del gammel litteratur omtales antipsykotika/nevroleptika/dopaminantagonister som «major tranquilizers», mens benzodiazepiner omtales som «minor tranquilizers». En slik begrepsbruk kan bidra til å gi et bedre inntrykk av hva slags legemidler og forventede effekter som man faktisk har å gjøre med.

[1] Peter C. Gøtzsche, MD. Cochrane's Demise: Misleading Denigration of Benzodiazepines for Acute Psychosis. Hentet fra https://www.madinamerica.com/2023/06/cochranes-denigration-benzodiazepines/

For pasienter som ønsker så lite medisiner som mulig, men er villige til å motta kortvarig behandling med et medikament som kan ha antipsykotisk effekt, så kan det være gunstigere å velge et benzodiazepin. Dette blant annet på grunn av helsevesenets tilsynelatende bedre evne til å håndtere denne medikamentklassen i form av at man i større grad anerkjenner ulemper og skadevirkninger ved bruk. I praksis er det tilsynelatende en slags blindhet for at nevroleptika/dopaminantagonister både kan være for eksempel sløvende og at de kan gi betydelige seponeringsreaksjoner/fysisk avhengighet/fysisk tilvenning. En annen sak er pasienter som gjerne mottar medisiner, også over tid, men ønsker så lite bivirkningstrykk som mulig. Også da kan benzodiazepiner over tid være et bedre valg enn nevroleptika/dopaminantagonister/«major tranquilizers»

2 Eksempler på motstrid mellom påstand og kildene for påstanden i høringsutkastet

2.1 Misvisende påstand om effekt for antipsykotika for førstegangspsykose

Det er to påstander knyttet til Folkehelseinstituttet systematiske oversikt om «Effekten av antipsykotika ved førstegangspsykose»[2] som er misvisende. Konklusjonen fra den systematiske oversikten er følgende:

> *«Kunnskapsgrunnlaget som inngår i denne rapporten viser at det er usikkert hvorvidt effekten av antipsykotika er forskjellig fra effekten av ikke-medikamentelle tiltak gitt alene eller sammen med placebo på psykosesymptomer og sosial fungering hos personer med førstegangspsykose.»*

Påstandene i retningslinjen er følgende:

> *«Symptomlette kan gjøre det enklere for pasienten å nyttiggjøre seg andre behandlingstilbud i tillegg til legemidler. Dette støttes av funn i Jardim et al., 2021.»*

Like før står det at antipsykotika reduserer psykosesymptomer.

Og:

> *«De inkluderte tre randomiserte, kontrollerte studier som sammenlignet antipsykotika med ikke-legemiddelbaserte tiltak og/eller placebo. To av de tre studiene var pilotstudier med hovedmål om å undersøke gjennomførbarheten ("feasibility") av slike sammenlignende studier. Det ble derfor ikke foretatt formelle styrkeanalyser for å bestemme nødvendig antall studiedeltakere for å påvise eventuelle gruppeforskjeller.* ***Resultatene viste at kombinasjon av antipsykotika og kognitiv terapi var forbundet med større symptomreduksjon enn kognitiv terapi alene. (min utheving).*** *For øvrig var det ingen klare forskjeller mellom sammenligningsgruppene for psykosesymptomer eller sosial fungering. Studiene i kunnskapsoppsummeringen hadde metodologiske svakheter. Blant annet kunne deltakere som var randomisert til*

[2] Jardim PSJ, Borge TC, Johansen TB. Effekten av antipsykotika ved førstegangspsykose: en systematisk oversikt [The effect of antipsychotics on first episode psychosis] 2021. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2021. Hentet fra https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2021/effekten-av-antipsykotika-ved-forstegangspsykose-rapport-2021.pdf

ikke-legemiddelbaserte tiltak eller placebo likevel motta antipsykotika og vise versa. Dermed mottok sammenligningsgruppene stadig mer lik behandling og ble derfor uegnet til å undersøke eventuelle forskjeller mellom antipsykotika og ikke-legemiddelbaserte tiltak og/eller placebo. Rapporten konkluderte med svært lav tillit til resultatene.»

Jeg foreslår at overnevnte påstander fra retningslinjeutkastet sløyfes eller erstattes med konklusjonen i kilden. Det gir et dårlig inntrykk å vise til en systematisk oversikt når man egentlig mener å vise til en liten enkeltstudie. Enkeltstudien med angitt gunstig effekt hadde totalt 75 deltakere og hadde manglende blinding. Det var svært lav tillit til resultatet.

2.2 Feilaktig om benzodiazepiner

Følgende påstand om benzodiazepiner motsies av evidensen som fremlegges:

«Benzodiazepiner har ikke selvstendig antipsykotisk effekt.»

I forskningsgrunnlaget som det vises til for avsnittet er det flere studier der benzodiazepiner visereffekt på PANSS-score, og hvor benzodiazepiner og nevroleptika/dopaminantagonister kommer tilsvarende ut. PANSS er et skåringsverktøy som brukes for å måle om legemidler ansees å ha antipsykotisk effekt. Flere av studiene som i denne retningslinjen brukes for å hevde at antipsykotika har antipsykotisk effekt bruker PANSS-score inkludert Leuct et al (2017)[3] og Zhu et al (2017)[4]

Det finnes også anekdotisk tilbakemeldinger om tilfriskning med benzodiazepiner. Uansett er «absence of evidence» ikke det samme som «evidence of absence». Man kan ikke i god tro påstå at benzodiazepiner ikke har selvstendig antipsykotisk effekt kun fordi det foreligger få studier. Når det da i tillegg er slik at flere av studiene viser tilsvarende effekt for benzodiazepiner som for antipsykotika målt ved samme scoringsverktøy er påstanden direkte feil.

Det har imidlertid vært trukket i tvil om antipsykotika har spesifikk antipsykotisk effekt, for eksempel skriver Gøtzsche:[5]

«The truth is that psychosis pills do not have clinically relevant effects on psychosis. Despite the formidable biases—cold turkey, lack of blinding, and industry funding that often involves torturing the data till they confess6,7—the published outcomes have been very poor.»

I så måte stiller potensielt de to medikamentklassene likt.

---

[3] Leucht, S., Leucht, C., Huhn, M., Chaimani, A., Mavridis, D., Helfer, B., ... Davis, J. M. (2017). Sixty Years of Placebo-Controlled Antipsychotic Drug Trials in Acute Schizophrenia: Systematic Review, Bayesian Meta-Analysis, and Meta-Regression of Efficacy Predictors. Am J Psychiatry, 174(10), 927-942.

[4] Zhu, Y., Li, C., Huhn, M., Rothe, P., Krause, M., Bighelli, I., ... Leucht, S. (2017). How well do patients with a first episode of schizophrenia respond to antipsychotics: A systematic review and meta-analysis. European Neuropsychopharmacology, 27(9), 835-844

[5] Peter C. Gøtzsche, MD. Critical Psychiatry Textbook, Chapter 7: Psychosis (Part One). Hentet fra https://www.madinamerica.com/2023/03/critical-psychiatry-textbook-chapter-7-psychosis-part-one/

3 Seponeringsproblemer og tilvenning/avhengighet til nevroleptika/dopaminantagonister underkommuniseres

I tillegg presenteres problematikken på en fundamentalt annen måte enn seponeringsproblemer ved benzodiazepiner.

En forskjell mellom benzodiazepiner og nevroleptika/dopaminantagonister er at forventningen ved benzodiazepiner er at pasienten føler seg bedre. Ved bruk av nevroleptika/dopaminantagonister er tvert om forventningen at virkningen vil oppleves ubehagelig for pasienten. Nevroleptika er nevnt som eksempel på torturmetode i rapport fra «FNs spesialrapportør for tortur».[6]

At nevroleptika ikke forventes å gi en behagelig effekt for pasienten tar imidlertid ikke bort avhengighetsproblematikk, da nevroleptika/dopaminantagonister bør kunne karakteriseres som vanedannende for personalet, og psykiatere har mulighet til å påføre pasientene denne medikamenttypen med tvang. For pasienten må avhengighet i form av fysisk tilvenning påregnes også for nevroleptika/dopaminantagonister.

For nevroleptika/dopaminantagonister kommer det dårlig frem at disse preparatene kan ha seponeringsproblematikk/avhengighet. Det er nevnt at:

> *«Klinisk erfaring er at førstegangsbrukere kan ha behandlingseffekt på lavere dose antipsykotika...»*

I hovedavsnittet om videre behandling står det:

> *«Dersom behandlingen avsluttes, bør antipsykotika trappes ned gradvis.»*

Følgende sitat fra dokumentet «Kliniske råd for nedtrapping av antipsykotika»[7] utgitt av norsk psykiatrisk forening bør vurderes tatt inn:

> *«Et mye diskutert tema er om bruk av antipsykotika kan føre til supersensitivering av dopaminreseptorene, det vil si at nevronene kan bli "overfølsomme" for dopamin. I så fall ville risikoen for nye psykoseepisoder etter seponering være større enn hos pasienten som aldri har brukt antipsykotika (Chouinard, Samaha et al. 2017, Emsley, Nuamah et al. 2018, Taylor and Yim 2018).»*

For benzodiazepiner er det i retningslinjeutkastet valgt å ta inn 4 uker som behandlingsmaksimum. Det vises til veileder for forskrivning av vanedannende legemidler.[8] I veilederen for vanedannende legemidler gis det råd om nedtrapping ved bruk over 2 uker.

En maksgrense for bruk av benzodiazepiner er svært uheldig, da det kan være eneste legemiddeltype med forventet mulig antipsykotisk effekt som enkelte pasienter er villige til å ta. Mangel på mulighet til å

---

[6] Report / by the Special Rapporteur, P. Kooijmans, appointed pursuant to Commission on Human Rights resolution 1985/33. Hentet fra https://digitallibrary.un.org/record/116857?ln=en

[7] Bramness et al 2020-1. Kliniske råd for nedtrapping og seponering av antipsykotiske legemidler. Hentet fra https://www.legeforeningen.no/contentassets/ed8d9189acce404b88f405184b7e26ab/kliniske-rad-for-nedtrapping-av-psykotrope-legemidler-r1-utentc-1-2.pdf

[8] Vanedannende legemidler. Hentet fra https://www.helsedirektoratet.no/veiledere/vanedannende-legemidler

tilby benzodiazepiner over lengre tid for leger i allmennpraksis uten å gå i motstrid med en eksplisitt maksgrense i nasjonal retningslinje kan i realiteten bety at enkelte pasienter blir unødvendig presset over i en situasjon hvor eneste alternativ er tvangsinnleggelse og tvangsbehandling med nevroleptika/dopaminantagonister/major tranquilisers, når minor tranquilisers i normale doser kunne holdt. Det er et stort etisk dilemma i å skulle nekte potensielt virksom behandling til fordel for (tvangs-)behandling med legemidler som er nevnt som eksempel på torturmetode.

I dokumentet «Kliniske råd for nedtrapping av antipsykotika» [9] fremkommer at:

> *«Reaksjoner ved nedtrapping og seponering av antipsykotika er i liten grad systematisk undersøkt.»*

Den eneste tidsgrensen som konkret er angitt i dokumentet viser til Legemiddelhåndboka 2019 som foreslår at antipsykotika kan seponeres uten nedtrapping om legemidlene har blitt brukt i mindre enn 6 uker. Det kunne med fordel kommet tydelig frem at nedtrappingsbehov på grunn av tilvenning til antipsykotika viser seg såpass tidlig og skjer i tidsrom av samme størrelsesorden som for benzodiazepiner. Det kan også med fordel komme frem direkte i retningslinjen at anbefalt nedtrappingstid for nevroleptika/dopaminantagonister kan strekke seg over mange måneder.

Pasienter som bruker nevroleptika/dopaminantagonister bør få samme tilbud om plan for behandlingsoppfølging som pasienter som tar benzodiazepiner, beskrevet som «I planen beskrives årsak til forordning, planlagt varighet av behandling, behov for videre oppfølging og hvem som har ansvar for oppfølgingen, nedtrapping og avslutning av behandling.»

4 Uheldig formulering angående pasienter som ikke ønsker antipsykotika og mangel på råd for pasienter som nekter slik medisinering

Utkastet er formulert slik:

> *«For pasienter som ikke ønsker å bruke antipsykotika, kan lege etter samråd med pasienten vurdere muligheten for å vente med oppstart av antipsykotika i noen dager til uker.»*

Bruk av ordet «vente» med en tidsgrense får det til å virke som om nektelse av medisiner kun er en utsettelse, ikke en mulighet til avslå tilbudet. Her kan det med fordel omformuleres til at det skal respekteres dersom pasienter ikke ønsker medisinering med nevroleptika/dopaminantagonister.

---

[9] Bramness et al 2020-1. Kliniske råd for nedtrapping og seponering av antipsykotiske legemidler. Hentet fra https://www.legeforeningen.no/contentassets/ed8d9189acce404b88f405184b7e26ab/kliniske-rad-for-nedtrapping-av-psykotrope-legemidler-r1-utentc-1-2.pdf