

Sjekk at du har riktig resept- og bestillingsskjema. Det er flere forskjellige bestillingsskjemaer for Antidepressants (38), Anti-psychotics (39), Sedatives (27), Anti-epileptics (13), Hormones (1) & Analgetics (4).

LES DETTE OMHYGGELIG FØR DU FYLLER UT RESEPTEN OG BESTILLINGSSKJEMAET

1. En plutselig avbrudd av behandlingen med mirtazapine, eller en plutselig reduksjon i doseringen kan føre til betydelige abstinenssymptomer. For å unngå dette bør den daglige dosen reduseres med små trinn og gradvis over en periode. Dette kan gjøres ved hjelp av tapering strips™.
2. Man kan bruke en eller flere tapering strips™ til gradvis redusering av dosen mirtazapine-dosen til man har nådd den ønskede lavere dosen, eller til null. Hvis man trenger mer enn en multidoserull, er den siste dosen fra den forrige multidoserullen alltid lik startdosen i den følgende rullen.
3. Behandlende lege (psykiater eller fastlege) skal utarbeide nedtrappingsplanen sammen med pasienten. Det er ikke mulig å forutsi hvilken plan som er den perfekte for den enkelte pasienten. Noen pasienter er langt mer ømfintlige for abstinenssymptomer enn andre, og noen pasienter takler symptomene bedre enn andre. Risikoen for abstinenssymptomer og intensitet av disse kan reduseres ved å velge en mer gradvis nedtrappingsplan. Man har to alternativer når man skal velge en nedtrappingsplan:
 - 1) **Variabel** - Velg en nedtrappingsplan for de første 28 dagene, og bruk deretter pasientens erfaringer og tilbakemeldinger som informasjon for den gjenværende nedtrappingsplanen. For å gjøre dette skal bare den **svarte** delen i tabell 4 på side 4 fylles ut. Pasientens erfaringer i de første ukene (abstinenssymptomer eller ikke) kan deretter brukes til å velge nedtrappingsplanen for den/de følgende multidoserull/-e ved å fylle ut den **røde** delen i tabell 5 på side 5.
 - 2) **Fast** - Velg en nedtrappingsplan for hele nedtrappingsperioden. For å gjøre dette, fyll ut både den **svarte** og (hvis aktuelt) den **røde** delen i tabell 4 på side 4.
4. **VIKTIG INFORMASJON FOR BRUKERE AV MIRTAZAPINE (Remeron):** For å gjøre nedtrappingen så enkel som mulig, anbefaler vi å bytte fra mirtazapine til en tilsvarende dose med mirtazapine for en periode av minst 28 dager. Da kan du bruke mirtazapine Tapering Strip™ for gradvis redusering. **Den tilsvarende dosen av 15 mg mirtazapine er 15 mg mirtazapine.**
5. Mirtazapine tapering strips™ er kun tilgjengelig på resept. Den signerte resepten og bestillingsskjemaet regnes som gyldig resept. Etter at skjemaet er fylt ut, skal behandlende lege avslutte den løpende resepten på mirtazapine på det lokale apoteket.
6. I de fleste land dekkes kostnadene for medisiner med tapering strips™ av folketrygden. Doserullen for nedtrapping og stabilisering inneholder medisin for en fast periode på 28 dager. Alle multidoserullene har samme pris. Tapering strip™: € 77,-; Multidoserull for stabilisering € 38,50 for en periode på 28 dager. Prisene kan endres, så sjekk før du bestiller.
7. Når Regenboog Apotheek har mottatt resepten og bestillingsskjemaet, blir tapering strip™ sendt til pasientens hjemmeadresse i løpet av en uke.
8. En tapering strip™ inneholder 28 nummererte poser, hvor hver pose inneholder flere tabletter. Antall piller kan variere per dag. Den totale dosen av medisinen reduseres over tid når pasienten tar pillene i hver av de daglige posene.
9. Pasienten starter nedtrappingsplanen på en søndag ved å ta pillene i den første posen, nummerert 028. **Ved å telle nedover**, avslutter pasienten planen lørdag fire uker senere, med å ta pillene i den siste posen som har nummer 001. På denne måten kan pasienten enkelt følge med på hvor mange doser og dager som er igjen.
10. Hver pose i doserullen skrives ut med sekvensnummeret, fargen og styrken på hver tablett, det totale antall tabletter og navnet på apoteket.
11. **Stabilisering:** En multidoserull for stabilisering kan holde pasienten på en fast dose i et ønsket tidsrom. Slik stabilisering kan være nødvendig hvis nedtrappingen ser ut til å gå for fort for pasienten, eller pasienten ikke ønsker å redusere dosen til null, men heller bli liggende på en optimal lavere dose. Multidoserullen for stabilisering kan produseres i nesten hvilken som helst ønsket dose avrundet til 0,5 mg mirtazapine.
12. I noen tilfeller bruker pasienten på det nåværende tidspunktet en dose som er høyere eller forskjellig fra startdosen i de tilgjengelige standard multidoserullene for nedtrapping (se tabell 4 på side 4). Disse pasientene kan også redusere dosen gradvis ved å bruke **spesialtilpassede** tapering strips™ i den første nedtrappingsperioden (se tabell 4 på side 4).

13. For mirtazapine er følgende tapering strips™ tilgjengelig som standard:

startdose mirtazapine	sluttdose mirtazapine	Varighet av stripen	navnet på stripen MRTZ=mirtazapine	dose reduksjon per	gjennomsnittlig dose reduksjon	gjennomsnittlig dose reduksjon
45mg/dag	30mg/dag	28 dager	MRTZ 45-30/28dager	0,5 mg	0,5mg/dag	10%/uke
30mg/dag	15mg/dag	28 dager	MRTZ 30-15/28dager	0,5 mg	0,5mg/dag	15%/uke
15mg/dag	10mg/dag	28 dager	MRTZ 15-10/28dager	0,5 mg	0,2mg/dag	10%/uke
15mg/dag	7,5mg/dag	28 dager	MRTZ 15-7,5/28dager	0,5 mg	0,3mg/dag	15%/uke
15mg/dag	5mg/dag	28 dager	MRTZ 15-5/28dager	0,5 mg	0,4mg/dag	20%/uke
15mg/dag	null	28 dager	MRTZ 15-0/28dager	0,5 mg	0,5mg/dag	30%/uke
10mg/dag	5mg/dag	28 dager	MRTZ 10-5/28dager	0,5 mg	0,2mg/dag	15%/uke
7,5mg/dag	null	28 dager	MRTZ 7,5-0/28dager	0,5 mg	0,3mg/dag	30%/uke
5mg/dag	null	28 dager	MRTZ 5-0/28dager	0,5 mg	0,2mg/dag	30%/uke
stabilisering	. . .mg/dag	28 dager	MRTZ stabilisering	0 mg	ingen reduksjon	0%/uke

Tabellen nedenfor viser hvor mange mg mirtazapine hver daglige pose inneholder.

demontering tidsplan: mirtazapine		45 - 30	30 - 15	15 - 10	15 - 7,5	15 - 5	15 - 0	10 - 5	7,5 - 0	5 - 2,5	5 - 0	2,5 - 0	0,5 - 0,5
posenr	inntaksdagen	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg
lomme 28	søndag	45	30	15	15	15	15	10	7,5	5	5	2,5	0,5
lomme 27	mandag	44	29	15	14,5	14,5	13,5	9,5	7	5	4,5	2,5	0,5
lomme 26	tirsdag	43,5	28	14,5	14	13,5	12	9,5	6,5	5	4,5	2,5	0,5
lomme 25	onsdag	43	27,5	14,5	14	13	11	9,5	6	4,5	4	2	0,5
lomme 24	torsdag	42	26,5	14	13,5	12,5	10	9	5,5	4,5	4	2	0,5
lomme 23	fredag	41,5	26	14	13	12	9	9	5	4,5	3,5	2	0,5
lomme 22	lørdag	40,5	25	13,5	13	11,5	8	8,5	5	4,5	3,5	2	0,5
lomme 21	søndag	40	24,5	13,5	12,5	11	7,5	8,5	4,5	4	3	1,5	0,5
lomme 20	mandag	39,5	24	13	12	10,5	6,5	8	4	4	3	1,5	0,5
lomme 19	tirsdag	39	23	13	12	10,5	6	8	4	4	2,5	1,5	0,5
lomme 18	onsdag	38	22,5	13	11,5	10	5,5	7,5	3,5	4	2,5	1,5	0,5
lomme 17	torsdag	37,5	22	12,5	11	9,5	5	7,5	3	4	2,5	1,5	0,5
lomme 16	fredag	37	21,5	12,5	11	9	4,5	7,5	3	4	2	1	0,5
lomme 15	lørdag	36,5	21	12,5	10,5	8,5	4	7	2,5	3,5	2	1	0,5
lomme 14	søndag	36	20,5	12	10,5	8,5	3,5	7	2,5	3,5	2	1	0,5
lomme 13	mandag	35,5	20	12	10	8	3	7	2	3,5	1,5	1	0,5
lomme 12	tirsdag	35	19,5	11,5	10	8	3	6,5	2	3,5	1,5	1	0,5
lomme 11	onsdag	34,5	19	11,5	9,5	7,5	2,5	6,5	1,5	3,5	1,5	1	0,5
lomme 10	torsdag	34	18,5	11,5	9,5	7	2	6,5	1,5	3	1	0,5	0,5
lomme 9	fredag	33,5	18	11	9	7	2	6	1,5	3	1	0,5	0,5
lomme 8	lørdag	33	17,5	11	9	6,5	1,5	6	1	3	1	0,5	0,5
lomme 7	søndag	32,5	17	11	8,5	6,5	1,5	6	1	3	0,5	0,5	0,5
lomme 6	mandag	32	17	11	8,5	6	1	5,5	1	3	0,5	0,5	0,5
lomme 5	tirsdag	31,5	16,5	10,5	8,5	6	1	5,5	0,5	3	0,5	0,5	0,5
lomme 4	onsdag	31	16	10,5	8	5,5	0,5	5,5	0,5	2,5	0,5	0,5	0,5
lomme 3	torsdag	31	15,5	10,5	8	5,5	0,5	5,5	0,5	2,5	0,5	0,5	0,5
lomme 2	fredag	30,5	15,5	10	7,5	5	0,5	5	0,5	2,5	0,5	0,5	0,5
lomme 1	lørdag	30	15	10	7,5	5	0,5	5	0,5	2,5	0,5	0,5	0,5

VIKTIG ADVARSEL: Tapering strips™ er ikke ment som erstatning for den medisinske behandlingen gitt av en lege. Det vil alltid være meget viktig med grundig rådgivning og overvåking av pasienten under og etter nedtrapping med multidoserull.

Vær oppmerksom på: Behandling med tapering strip™ støtter nedtrapping av medisiner, og reduserer abstinenseffektene til et minimum. Hvis det forekommer abstinenssymptomer, vil de ikke være så intense eller langvarige som under en tradisjonell nedtrapping. Dette vil gjøre det lettere for den behandelende legen å gjenkjenne relaps (for eksempel tilbakefall av depresjon eller angst), og i god tid kunne skille mellom relaps og abstinenseffekter.

Det er en merkbar forskjell i tidspunktene hvor det oppstår abstinenssymptomer og relaps. Abstinenssymptomer oppstår vanligvis kort tid eller rett etter at nedtrappingen er startet. Relaps oppstår vanligvis på et senere tidspunkt, ofte etter at nedtrappingen med diazepam er avsluttet. Mens abstinenssymptomer blir mindre alvorlige og forsvinner over tid, har symptomer på relaps en tendens til å bli værende, og kan til og med bli verre.

Hvis du har spørsmål, eller hvis du trenger mer informasjon, kan du kontakte Paul Harder, farmasøyt hos Regenboog Apotheek på tapering@regenboogapotheek.com eller +31-(0)6-25072020.

Instruksjoner for å skrive ut resept og bestillingsskjema for tapering strips™

1. MEDISINSK INDIKASJON: merk av alle indikasjoner som gjelder pasienten:
 - i. **forebyggende** reduser risikoen for abstinenssymptomer eller effekten av relaps på grunn av for rask reduksjon av dosen.
 - ii. **angstreduksjon** pasienten er svært engstelig for nedtrapping, for eksempel på grunn av komorbid angstlidelse.
 - iii. **mislykkede forsøk** tidligere forsøk på å stoppe eller redusere dosen har mislykkes.
 - iv. **distinksjon** skille mellom abstinenssymptomer og mulig relaps.
 - v. **langsom forbrenning** den laveste dosen gir høy plasmakonsentrasjon, hvilket øker risikoen for abstinenseffekter.
 - vi. **høy dose** pasienten har brukt medisinen i en periode på 6 måneder i en dose på minst 150 % av den fastsatte daglige dosen.
2. Fyll ut informasjonene om pasienten.
3. Fyll ut informasjonen om den behandlende legen.
4. Fyll ut tabellen. Nedenfor kan du se fire eksempler som viser de forskjellige måtene tabellen kan fylles ut på:

- a. **Total reduksjon** ved bruk av **3** tapering strips™: merk av **3** bokser
(plan 3 x 28 dager = 84 dager)

startdose EKSEMPEL	nedtrappingens varighet	MULTIDOSERULL 1 28 dager	MULTIDOSERULL 2 28 dager	MULTIDOSERULL 3 28 dager	MULTIDOSERULL 4 28 dager
30 mg / dag	112 dager	☐ EKSMPL 30-10	☐ EKSMPL 10-5	☐ EKSMPL 5-2	☐ EKSMPL 2-0
	84 dager	☒ EKSMPL 30-10	☒ EKSMPL 10-5	☒ EKSMPL 5-0	
	56 dager	☐ EKSMPL 30-10	☐ EKSMPL 10-0		

- b. **Dosereduksjon** ved bruk av **2** tapering strips™: merk av **2** bokser
(plan 2 x 28 dager = 56 dager)

startdose EKSEMPEL	nedtrappingens varighet	MULTIDOSERULL 1 28 dager	MULTIDOSERULL 2 28 dager	MULTIDOSERULL 3 28 dager	MULTIDOSERULL 4 28 dager
30 mg / dag	112 dager	☐ EKSMPL 30-10	☐ EKSMPL 10-5	☐ EKSMPL 5-2	☐ EKSMPL 2-0
	84 dager	☒ EKSMPL 30-10	☒ EKSMPL 10-5	☐ EKSMPL 5-0	
	56 dager	☐ EKSMPL 30-10	☐ EKSMPL 10-0		

- c. **Spesialtilpasset plan** merk av hver boks, og fyll ut ønsket start- og sluttdose for hver stripe.
Total varighet = antall ruller x 28 dager.

SPESIALTILPASSET	2 x 28 dager	☒ EKSMPL fra 60 mg til 30 mg	☒ EKSMPL fra 30 mg til 10 mg
-------------------------	---------------------	--	--

- d. **Stabilisering** til en jevn dose: merk av boksen, og fyll ut daglig dose og antall repetisjoner
(i dette eksemplet: 17 mg/dag og 2x gjentakelser => plan (1 + 2) x 28 dager = 84 dager)

STABILISERING	28 dager	☒ EKSMPL stab.	17 mg / dag	2 repetisjoner
----------------------	-----------------	--	--------------------	-----------------------

5. Signer resepten.
6. Send resepten via faks til Regenboog Apotheek: **+31-(0)85-2736129**

NB! Send kun bestillings- og reseptskjemaet via faks.

Send ikke instruksjonene via faks.

Bestillings- og reseptskjemaet TAPERINGSTRIP™

R/ Resept = bestillingsskjema for MIRTAPAZINE tapering strips™ ATC code: N06AX11

1a. Medisinsk indikasjon: ☒ forebyggende formål ☐ angstreduksjon ☐ mislykket forsøk ☐ distinksjon ☐ langsom
forbrenning ☐ høy dose

1b. Varighet av bruk av mirtazapine: ☐ <1 år ☐ 1-2 år ☐ 2-5 år ☐ 5-10 år ☐ >10 år

2. Pasientens fulle navn:

Fødselsdato (dd-mm-aaaa): kjønn: ☐ M / ☐ K

Adresse:
.....

By, postnummer og land:

E-postadresse: Telefonnummer:

3. Navn på behandlende lege:

Legens registreringsnummer:

Adresse:

Postnummer og land:

E-postadresse:

Telefonnummer:

4. Fyll ut tabellen ved å følge instruksjonene ovenfor, **bruk startdosen (mg) per inntak !**
mest foreskrevet rute

startdose mirtazapine	total varighet bane	MRTZ=mirtazapine STRIP 1=28 dager	STRIP 2 28 dager	STRIP 3 28 dager	STRIP 4 28 dager	STRIP 5 28 dager
45 mg/inntaksdagen	112 dager	☐ MRTZ 45-30	☐ MRTZ 30-15	☐ MRTZ 15-5	☐ MRTZ 5-0	
	84 dager	☐ MRTZ 45-30	☐ MRTZ 30-15	☐ MRTZ 15-0		
30 mg/inntaksdagen	112 dager	☐ MRTZ 30-15	☐ MRTZ 15-7.5	☐ MRTZ 7.5-2.5	☐ MRTZ 2.5-0	
	84 dager	☐ MRTZ 30-15	☐ MRTZ 15-7.5	☐ MRTZ 7.5-0		
15 mg/inntaksdagen	84 dager	☐ MRTZ 15-10	☐ MRTZ 10-5	☐ MRTZ 5-0		
	84 dager	☐ MRTZ 15-7.5	☐ MRTZ 7.5-2.5	☐ MRTZ 2.5-0		
	56 dager	☐ MRTZ 15-5	☐ MRTZ 5-0			
	28 dager	☐ MRTZ 15-0				
7.5 mg/inntaksdagen	84 dager	☐ MRTZ 7.5-5	☐ MRTZ 5-2.5	☐ MRTZ 2.5-0		
	56 dager	☐ MRTZ 7.5-2.5	☐ MRTZ 2.5-0			
	28 dager	☐ MRTZ 7.5-0				
skikk	. X 28 dager	☐ MRTZ	☐ MRTZ	☐ MRTZ	☐ MRTZ	☐ MRTZ
stabilisering	28 dager	☐ MRTZ stabilisering	. . . mg	. . repetisjoner	dose til 0.5 mg	☐ vennligst send umiddelbart

KOSTNADER Multidoserullene for nedtrapping og stabilisering inneholder medisiner for en fast periode på 28 dager.
Alle doserullene har samme pris. Tapering strip™: € 77,-; Multidoseringsrull for stabilisering € 38,50 for en
periode på 28 dager; Prisene kan endres.

5. Dato: Stempel til behandlende lege

Behandlende leges underskrift:

Forsendelsesadresse: Regenboog Apotheek, Antwoordnummer 16500, 4840 WJ BAVEL, Nederland

Bestillings- og reseptskjemaet TAPERINGSTRIP™

R/ Resept = bestillingsskjema for MIRTAPINE tapering strips™

ATC code: N06AX11

1. Kontinuerlig nedtrapping

2. Pasientens fulle navn:

Fødselsdato (dd-mm-aaaa): . . . - . . . - kjønn: ☐ M / ☐ K

Adresse:

By, postnummer og land:

Epost-adresse:

Telefonnummer:

3. Navn på behandlende lege:

Legens registreringsnummer:

Adresse:

Postnummer og land:

E-postadresse:

Telefonnummer:

5. Fyll ut tabellen ved å følge instruksjonene ovenfor, bruk startdosen (mg) per inntak ! mest foreskrevet rute

startdose mirtazapine	total varighet bane	MRTZ=mirtazapine STRIP 1=28 dager	STRIP 2 28 dager	STRIP 3 28 dager	STRIP 4 28 dager	STRIP 5 28 dager
45 mg/inntaksdagen	112 dager	☐ MRTZ 45-30	☐ MRTZ 30-15	☐ MRTZ 15-5	☐ MRTZ 5-0	
	84 dager	☐ MRTZ 45-30	☐ MRTZ 30-15	☐ MRTZ 15-0		
30 mg/inntaksdagen	112 dager	☐ MRTZ 30-15	☐ MRTZ 15-7.5	☐ MRTZ 7.5-2.5	☐ MRTZ 2.5-0	
	84 dager	☐ MRTZ 30-15	☐ MRTZ 15-7.5	☐ MRTZ 7.5-0		
15 mg/inntaksdagen	84 dager	☐ MRTZ 15-10	☐ MRTZ 10-5	☐ MRTZ 5-0		
	84 dager	☐ MRTZ 15-7.5	☐ MRTZ 7.5-2.5	☐ MRTZ 2.5-0		
	56 dager	☐ MRTZ 15-5	☐ MRTZ 5-0			
	28 dager	☐ MRTZ 15-0				
7.5 mg/inntaksdagen	84 dager	☐ MRTZ 7.5-5	☐ MRTZ 5-2.5	☐ MRTZ 2.5-0		
	56 dager	☐ MRTZ 7.5-2.5	☐ MRTZ 2.5-0			
	28 dager	☐ MRTZ 7.5-0				
skikk	. X 28 dager	☐ MRTZ	☐ MRTZ	☐ MRTZ	☐ MRTZ	☐ MRTZ
stabilisering	28 dager	☐ MRTZ stabilisering	. . . mg	. . repetisjoner	dose til 0.5 mg	☐ vennligst send umiddelbart

KOSTNADER Multidoserullene for nedtrapping og stabilisering inneholder medisiner for en fast periode på 28 dager.
Alle doserullene har samme pris. Tapering strip™: € 77,-; Multidoseringsrull for stabilisering € 38,50 for en
periode på 28 dager; Prisene kan endres.

6. Dato:

Stempel til behandlende lege

Behandlende leges underskrift:

Forsendelsesadresse: Regenboog Apotheek, Antwoordnummer 16500, 4840 WJ BAVEL, Nederland

(NL) Vergoeding conform C-120/95 en C-158/96 van het Hof van Justitie van de Europese Gemeenschap (Decker/Kohll-arrest)

De door de arts voorgeschreven farmacotherapeutische behandeling is overeenkomstig het behandelprotocol voor het afbouwen van mirtazapine.

De patiënt heeft van de Regenboog Apotheek mirtazapine afbouwmedicatie ontvangen en heeft zijn/haar medicatie geleidelijk afgebouwd volgens schema.

De kosten van de medicatie in Nederland (**77,- €**) staan vermeld op de factuur.

Volgens het Decker/Kohll-arrest (C-120/95 en C-158/06) heeft de patiënt recht op vergoeding van de medicatie volgens het in zijn thuisland geldende tarief.

(GB) Repayment in accordance with C-120/95 C-158/96 (Decker Kohll judgment) of the Court of Justice of the European Union

The pharmaco therapeutic treatment prescribed by the doctor is in compliance with the treatment protocol for medication reduction mirtazapine.

The patient received this treatment for medication reduction mirtazapine from pharmacy Regenboog Apotheek and he/she reduced his/her medication according to the schedule.

The cost of the medication in the Netherlands (**77,- €**) is listed on the invoice.

According to the Decker Kohll judgment (C-120/95 and C-158/06), the patient may claim repayment of the medication at the rate applicable to his homeland.

(DU) Erstattung nach C-120/95 und C-158/96 (Urteil Decker und Kohll) des Gerichtshofs der Europäischen Union

Diese vom Arzt verschrieben pharmatherapeutische Behandlung stimmt überein mit dem Behandlungsprotokoll für Medizinabbau mirtazapine.

Der Patient/die Patientin erhielt diese Abbaumedikamenten mirtazapine vom Regenboog Apotheek und hat seine/ihre Medikamente reduziert nach dem Zeitplan.

Die Kosten für die Medikamente in den Niederlanden (**77,- €**) sind auf der Rechnung aufgeführt.

Nach dem Urteil (C-120/95 und C-158/06, Decker und Kohll) hat der Patient Anspruch auf Erstattung der Medikamente nach dem Kurs in seiner Heimat.

(FR) Remboursement conform C-120/95 et C-158/96 (l'arrêt Decker Kohll) de la Cour de justice de l'Union européenne

Le traitement pharmaco thérapeutique prescrit par le médecin est en conformité avec le protocole de traitement pour la réduction médicamenteuse de mirtazapine.

Le patient a reçu ce traitement pour la réduction des médicaments mirtazapine de la pharmacie Regenboog Apotheek et a réduit son médicament selon le calendrier.

Le coût des médicaments aux Pays-Bas (**77,- €**) sont répertoriés sur la facture.

Conforme l'arrêt Decker/Kohll (C-120/95, et C-158/06), le patient peut réclamer le remboursement des médicaments selon le taux applicable dans son pays natal.

(ES) Reembolso conforme a las sentencias C-120/95 y C-158/96 del Tribunal de Justicia de las Comunidades Europeas (sentencias Decker/Kohll)

El tratamiento farmacoterapéutico prescrito por el médico cumple con el protocolo de tratamiento para la supresión progresiva de mirtazapine.

El paciente ha recogido en la farmacia Regenboog la medicación de supresión progresiva de mirtazapine y ha ido suprimiendo gradualmente la medicación según el esquema previsto.

El coste de la medicación en los Países Bajos (**77,- €**) consta en la factura.

Conforme a las sentencias Decker/Kohll (C-120/95 y C-158/06), el paciente tiene derecho al reembolso de la medicación según la tarifa vigente en su país de origen.

(DK) Erstatning ifølge C-120/95 og C-158/96 fra det Europæiske Fællesskabs domstol (Decker/Kohll-dommen)

Den af lægen ordinerede farmakologiske behandling er i overensstemmelse med behandlingsprotokollen for udfasning af mirtazapine.

Patienten har modtaget nedtrapningsmedicin fra Regenboog Apotheek mirtazapine og har gradvist reduceret sin medicin ifølge skemaet.

Prisen på medicinen i Nederlandene (**77,- €**) er oplyst på fakturaen.

Ifølge Decker/Kohll-dommen (C-120/95 og C-158/06) er patienten berettiget til refusion af lægemidlet til den sats, der gælder i hjemlandet.

(PT) Reembolso conforme os Processos C-120/95 e C-158/96 do Tribunal de Justiça da Comunidade Europeia (Acórdão Decker/Kohll)

O tratamento farmacoterapêutico prescrito pelo médico está de acordo com o protocolo de tratamento para a redução de mirtazapine.

O doente recebeu medicação de desabituação da Farmácia Regenboog e reduziu gradualmente a medicação, de acordo com o plano.

Os custos do medicamento na Holanda (**77,- €**) estão indicados na fatura.

De acordo com o Acórdão Decker/Kohll (Processos C-120/95 e C-158/06), o doente tem direito ao reembolso do medicamento à taxa aplicável no seu país de origem.

(NO) Refusjon i samsvar med den Europeiske Domstolens dom i sak C-120/95 (Decker/Kohll) og C-158/96.

Den farmakoterapeutiske behandlingen som er foreskrevet av praktiserende lege, samsvarer med behandlingsprotokollen for å redusere bruk av mirtazapine.

Pasienten har fått mirtazapine for å redusere bruken av dette legemidlet og har gradvis redusert bruken i overensstemmelse med planen.

Kostnadene for medikamentene i Nederland (**77,- €**) er angitt på fakturaen.

I henhold til Decker/Kohll-dommen (C-120/95 og C-158/06) har pasienten rett til refusjon av kostnadene som gjelder for den medisinske behandling i pasientens hjemland.

(SE) Återbetalning enligt C-120/95 och C-158/96 från europadomstolen (Decker/Kohll-dom)

Den farmakoterapeutiska behandlingen, som föreskrevs av läkaren, motsvarar behandlingsprotokollet för att minska mirtazapine.

Patienten har fått mirtazapine-medicinering för att minska användningen av detta läkemedel och har gradvis minskat användningen enligt schemat.

Kostnaderna för medicinen i Nederländerna (**77,- €**) står på fakturan.

I enlighet med Decker/Kohll-domen (C-120/95 sv C-158/06) har patienten rätt till återbetalning av priset för läkemedel.

(FI) Korvaus Euroopan yhteisön tuomioistuimen C-120/95 ja C-158/96 mukaan (tuomio Decker/Kohll)

Lääkärin määräämä farmakoterapeuttinen hoito vastaa hoitomenetelmää tuotteen mirtazapine vähentämiseksi.

Potilas on saanut mirtazapine-lääkettä vähentääkseen tämän lääkkeen käyttöä ja vähentänyt käyttöä asteittain aikataulun mukaisesti.

Lääkityskustannukset Alankomaissa (**77,- €**) ilmoitetaan laskussa.

Decker/Kohll-tuomion (C-120/95 fi C-158/06) mukaan potilaalla on oikeus hänen kotimaassaan sovellettavaan korvaukseen lääkityksen hinnasta.

et i enlighet med det pris som tillämpas i hemlandet.

(PO) Zwrot kosztów jest zgodny z orzeczeniami Europejskiego Trybunału Sprawiedliwości w sprawach C-120/95 i C-158/96 (wyrokami w sprawach Decker/Kohll).

Leczenie farmakoterapeutyczne, które zostało przepisane przez lekarza, jest zgodne z protokołem leczenia mającego na celu zmniejszenie dawki leku mirtazapine.

Pacjent otrzymywał lek mirtazapine w celu ograniczenia stosowania tego leku i stopniowo zmniejszał jego stosowanie zgodnie z harmonogramem.

Koszty leku w Holandii (**77,- €**) są podawane na fakturze.

Zgodnie z orzeczeniami w sprawach Decker/Kohll (C-120/95 i C-158/06), pacjent ma prawo do zwrotu kosztów leku według taryfy obowiązującej w jego kraju ojczystym.

Tverrfaglig dokumentasjon "Tapering SSRI's & SNRI's"

Utgitt av Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP)¹, MIND Landelijk Platform Psychische Gezondheid², Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)³, Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (NVvP)^{4*}
Innsendt: 26-09-2018
1. revisjon medio 2019

* Representanter i arbeidsgruppen:

KNMP: A. Horikx MSc, H. Jelsma MSc, farmasøyter

MIND: Dr. B.F. Groeneweg, L.M. Roosjen-de Feiter MSc

NHG: Dr. M.J.P. van Avendonk, ikke praktiserende fastlege, Dr. H. Woutersen-Koch, lege

NVvP: L. Kurt-Grotenhuis MA, Dr. H. Mulder, sykehusapoteker, Dr. H.G. Ruhé, psykiater

Introduksjon

Mangelen på vitenskapelig dokumentasjon for metoden for utfasing av bruk av antidepressiva, betyr at det ikke kan gis konkrete evidensbaserte anbefalinger om dette i de gjeldende retningslinjene/standardene. Den tverrfaglige arbeidsgruppen har utformet denne teksten og anbefalingene på grunnlag av en grundig diskusjon av spørsmålet, kombinert med pasientens perspektiv, den tilgjengelige vitenskapelige litteraturen, forståelse av psykofarmakologi, ekspertuttalelse og erfaring fra praksis.

Ramme

I praksis trenger leger, pasienter og farmasøyter konkrete anbefalinger om nedtrapping av medikamenter som antidepressiva. Dette dokumentet forsøker å fylle dette behovet og gir anbefalinger for nedtrapping av bruken av SSRI og SNRI. (Anm.

1) Delvis på grunn av mangel på vitenskapelig dokumentasjon, mener vi at den beste måten å komme frem til en beslutning om nedtrapping, er at pasienten og legen tar denne avgjørelsen sammen.

Dette dokumentet drøfter ikke omstendighetene som indikerer at man bør foreskrive SSRI og SNRI, og heller ikke årsakene til nedtrapping. I mange tilfeller øker nedtrapping av antidepressiva risikoen for relaps eller rekurrens. Se de tilgjengelige tverrfaglige retningslinjene, pleiestandardene og/eller NHGs standarder for depresjon og angstlidelser, hvor man vil finne indikasjoner for å starte nedtrapping, eller årsaker til nedtrapping av antidepressiva, og hvordan man kan forhindre relaps eller rekurrens. Endelig forsøker de samarbeidende organisasjonene å utvikle en sammenlignbar dokumentasjon om trisykliske antidepressiva og, i andre rekke, andre antidepressiva.

Bakgrunn

Avbrudd eller brå stans i bruk av antidepressiva kan føre til et komplekst fysiologisk og nevropsykiatrisk syndrom, kjent som antidepressivt nedtrappingssyndrom (ADS) [Warner 2006, Vlaminc 2005, Groot 2013b, Fava 2013]. Symptomene på dette syndromet kalles seponeringssymptomer, for å forhindre forveksling med begrepet "abstinens" som brukes for å beskrive symptomene som oppstår ved narkotikamisbruk og avhengighet. (Anm. 2)

ADS er vanligvis (men ikke utelukkende) assosiert med selektive serotonin-reopptakshemmere (SSRI) og serotonin- og noradrenalin reopptakshemmere (SNRI) [Tabell 1]. Det kan også forekomme med trisykliske antidepressiva (TCA) (Anm. 3) [Haddad 2007, Lejoyeux 1997, Schatzberg 1997, Vlaminc 2005].

Tabell 1. SSRI og SNRI brukt i Nederland

Selektive serotonin-reopptakshemmere		Serotonin- og noradrenalin reopptakshemmere	
Citalopram	20-40 mg	Duloksetin	60-120 mg
Escitalopram	10-20 mg	Venlafaxin	75-375 mg
Fluoksetin	20-60 mg		
Fluvoksamin	50-300 mg		
Paroksetin	20-60 mg		
Sertralin	50-200 mg		
Dosene som blir gitt er den minste effektive dosen/dag opptil den maksimale dosen/dag. Kilde: omarbeidet fra [Haddad 2007], Farmacotherapeutisch Kompas (konsultert april 2018)			

¹ Kongelig Nederlandsk samfunn for promotering av apotek

² Nasjonal plattform for psykologisk helse

³ Nederlandsk allmennpraktiserende samfunn

⁴ Nederlandsk forening for psykiatri

Symptomer på ADS, og distinksjon mellom relaps og rekurrens.

Det er viktig, men ikke alltid like lett, å skjelne mellom abstinenssymptomer og relaps, eller rekurrens av depresjon eller angstlidelse.

Symptomer på ADS oppstår vanligvis i løpet av få dager etter at man har stoppet å bruke et antidepressivt medikament, eller, sjeldnere, etter å ha redusert dosen. Det er ikke vanlig at det oppstår ADS-symptomer mer enn en uke etter at man har stoppet eller redusert dosen. Abstinenssymptomene forsvinner vanligvis helt innen 24 timer hvis man gjenopptar det opprinnelige antidepressivet, eller et farmakologisk sammenlignbart medikament [Haddad 2007].

Hvis symptomene forsvinner i løpet av noen få dager etter at man har begynt å ta antidepressiva igjen, eller man har gått tilbake til en tidligere høyere dose, uten restsymptomer, er det sannsynlig at det er abstinenssymptomer. Hvis nye humør- eller angstsymptomer varer i mer enn en uke etter reduksjonen, kan dette være et tegn på relaps eller rekurrens av depresjon eller angstlidelse [Warner 2006].

Abstinenssymptomer med SSRI og SNRI

De vanligste abstinenssymptomene er svimmelhet, kvalme, slapphet, skjelving, anoreksi og hodepine.

Abstinenssymptomene kan deles inn i åtte grupper, nemlig:

- Influensalignende symptomer som hodepine, slapphet, svette, frysninger, tretthet, redusert matlyst, muskelsmerter
- Søvnforstyrrelser, som vanskeligheter med å sovne og mareritt
- Gastrointestinale symptomer som kvalme, oppkast, diaré og anoreksi
- Balanseproblemer som svimmelhet og nedsatt koordinering
- Sensoriske symptomer som følelse av elektriske støt, parestesier og palinopsi (etterbilder som vedvarer i lang tid)
- Psykologiske lidelser som angst, tungsinn og irritabilitet/irritasjon, eller at det oppstår mani/hypomani (disinhibisjon)
- Ekstrapyramidale symptomer som motoriske forstyrrelser og skjelving
- Andre symptomer som kognitive forstyrrelser og arytmier.

Forkortelsen FINISH kan være nyttig for å huske de viktigste abstinenssymptomene ved SSRI og SNRI: Influensalignende symptomer (Flu), søvnløshet (Insomnia), kvalme (Nausea), manglende balanse (Imbalance), sensoriske forstyrrelser (Sensory disturbances), årvåkenhet (Hyperarousal) [Fava 1997, Haddad 1998, Haddad 2007, Perahia 2005, Rosenbaum 1998, Vlaminc 2005, Groot 2013b].

De psykologiske symptomene tolkes ofte feil som relaps eller rekurrens av humør- eller angstlidelsen. Som nevnt ovenfor er det mulig å skjelne mellom disse, fordi plagene med abstinenssymptomer forsvinner i løpet av få dager hvis medikamentet eller den forrige dosen gjenopptas.

Patofysiologi

Patofysiologien til ADS er multifaktoriell og lite kjent. Man har forstyrrelser i serotonerg transmisjon i den synaptiske spalten, og variabel involvering av adrenerg, glutamaterg, dopaminerg, kolinerg og andre baner [Harvey 2014, Schatzberg 1997, Warner 2006, Renoir 2013]. En av hypotesene er at etter langvarig bruk av antidepressiva oppstår det noe som kalles nedregulering av postsynaptiske serotoninreseptorer. En alternativ hypotese er at abstinenssymptomer etter bruk av serotonergiske antidepressiva er assosiert med raskt opphør av blokkering av de presynaptiske serotonin-reopptaks-transportørene. Dette resulterer i at mer serotonin blir reabsorbert og det kan utvikles relativ hyposerotonerg nevrotransmisjon [Delgado 2006, Muzina 2010, Groot 2013b].

Forebygging av ADS og dets forløp

Statistikken over utbredelsen av ADS er meget varierende. Estimerer over forekomster etter brå stans i bruk av antidepressiva varierer fra 20 % [Warner 2006] og 46 % [Tint 2008] til 60 % [RCP 2017] og 78 % [Fava 1997] av pasientene. Gradvis nedtrapping førte til færre ADS-symptomer enn ved brå stans [van Geffen 2005]. En viktig påvirkningsfaktor ser ut til å være halveringstiden til antidepressivet. Med medikamenter med lang halveringstid, som fluoksetin (halveringstid for den aktive metabolitten ≥ 10 dager), oppstår det sjeldnere abstinenssymptomer [Rosenbaum 1998, Warner 2006, Groot 2013b, RCP 2017].

I praksis ser det ut til at det er stor variasjon blant personer som slutter å bruke et antidepressivt middel om de får ADS-symptomer eller ikke. De fleste pasienter får ingen ADS-symptomer i det hele tatt, eller symptomene varer i kort tid og har en mild grad. Men i et mindretall av tilfellene kan symptomene være alvorlige, vare i flere uker og føre til en betydelig sykdomsbyrde [Haddad 2007].

Risikofaktorer for å få ADS

I følge litteraturen som arbeidsgruppen har studert, er det en ganske jevn økning i risikoen for ADS hvis: (Anm. 4)

- det på behandlingstidspunktet var nødvendig med høyere doser enn den minste effektive dosen med SSRI/SNRI for å få en terapeutisk effekt [Haddad 2007, Harvey 2014, Ogle 2013, Hosenbocus 2011];
- det oppsto abstinenssymptomer etter en glemt dose/avbrudd i terapien/"drug holiday" [Harvey 2014, Ogle 2013];
- tidligere forsøk på å stoppe hadde mislykkes [Harvey 2014, Lejoyeux 1997, Muzina 2010].

Det finnes også noen risikofaktorer som man sjeldnere finner omtalt i litteraturen og/eller som ikke er så enkle å vurdere klinisk. (Anm. 5)

Nedtrapping

Nedtrapping i den hensikt å stoppe å bruke antidepressiva

Hvis det er en grunn til å stoppe behandlingen med et antidepressivt middel, avhenger nedtrappingsmetoden av om det finnes risikofaktorer for ADS og om det oppstår abstinenssymptomer under nedtrappingsprosessen, og hvor alvorlige disse er.

Hvis det ikke finnes noen risikofaktorer på forhånd, kan man vanligvis forvente milde abstinenssymptomer. Se avsnittet *Eksempler på nedtrappingsregimer*, og **tabell 2** for dette.

Hvis det finnes risikofaktor/-er på forhånd, kan man generelt forvente mer alvorlige abstinenssymptomer. Se avsnittet *Eksempler på nedtrappingsregimer*, og **tabell 3** for dette.

Før man begynner med nedtrappingsprosessen, må man informere pasienten og hans/hennes pårørende om at det kan oppstå abstinenssymptomer og at disse vanligvis er midlertidige.

Hvis det oppstår milde eller moderate abstinenssymptomer under nedtrappingen, er det ofte ønskelig at man forsikrer pasienten om at dette kun er en midlertidig effekt. I samråd med pasienten kan disse behandles symptomatisk med medikamenter. For eksempel kan søvnløshet behandles på kort siktⁱ med et benzodiazepin.

Hvis det er alvorlige ADS-abstinenssymptomer, kan man i samråd med pasienten gå tilbake til den tidligere dosen som ikke ga ADS-symptomer. Abstinenssymptomene vil da vanligvis forsvinne innen 24 timer. Etter det kan antidepressiva nedtrappes mer gradvis (i tid og/eller doseringstrinn) [**Tabell 3**].

Avtal med pasienten at han/hun skal komme regelmessig til kontroll, slik at man kan vurdere symptomene, og gi pasienten muligheten til å ta en uformell prat om disse. Det som oppleves som milde, moderate eller alvorlige abstinenssymptomer er subjektivt og varierer fra pasient til pasient. "Discontinuation Emergent Signs and Symptoms" (DESS) [Rosenbaum 1998] kan brukes som støtte. Dette er blitt oversatt til nederlandsk [Groot 2013a].

Nedtrapping for å gå over til andre antidepressiva (dvs. ikke for å stoppe)

Når man går over til et annet antidepressivum fordi det ikke virker lenger, er det lite praktisk å trappe ned langsomt bruken av det første antidepressivet, spesielt hvis dette tar lang tid. Dette vil ikke minst forsinke øyeblikket man kan starte å bruke det nye antidepressivet [Tint 2008]. I slike tilfeller er det å foretrekke å starte det nye antidepressivet og samtidig trappe ned bruken av det gamle, eller å skifte brått, forutsatt at det ikke er noen risiko for potensielle interaksjoner eller at det trengs en utvaskingsperiode [Harvey 2014]. Se www.psychiatrienet.nl eller andre kilder.

ⁱ Dette bør kun være for en kort periode på grunn av risikoen for avhengighet (se også NHG-standarden for søvnforstyrrelser og sovepiller).

Nedtrappingsmetoder

Bortsett fra en åpen studie fra [Tint 2008], er det ikke publisert noen systematisk sammenlignende studie over de beste metodene for nedtrapping. Den åpne studien viste at det ikke var noen forskjell i omfanget av abstinenssymptomer ved nedtrapping i løpet av 3 dager kontra 14 dager. Fordi begge gruppene i denne studien opplevde abstinenssymptomer, er den eneste konklusjonen som kan dras fra denne studien, at hvis gradvis nedtrapping av antidepressiva har en merverdi sammenlignet med å stoppe umiddelbart, må nedtrappingen foregå over mer enn 14 dager [Haddad 2007].

Den beste støtten for gradvis nedtrapping (når det gjelder tid og/eller doseringstrinn) kommer fra sakrapporter og en observasjonell kohortstudie som beskrev nedtrapping av antidepressiva med nedtrappende medikamenter [Groot 2018]. Dette viser at 1) brå seponering kan føre til abstinenssymptomer, 2) abstinenssymptomene forsvinner etter at man har startet igjen med antidepressiva, og 3) abstinenssymptomer forekommer mindre, eller oppleves som mindre alvorlige, ved mer gradvis nedtrapping. I observasjonsstudiet hadde 62 % av deltakerne (n = 895) som brukte det nedtrappende medikamentet for å stoppe bruken av antidepressiva, risikofaktoren "tidligere mislykkede forsøk på å stoppe". En annen grunn til å bruke nedtrappende medikamenter, var dosereduksjon. Sytti prosent av pasientene lyktes med å trappe ned i løpet av 56 dager (median, interkvartilt intervall på 28-84 dager) med det nedtrappende medikamentet de fikk utlevert. Sammenlignet med paroksetin, kunne de andre SSRI- og SNRI-gruppene nedtrappes (fra -78 til -13 dager), men det var ingen signifikant forskjell for noen av de direkte sammenligningene mellom antidepressiva og paroksetin [Groot 2018]. For noen individer er det nødvendig med en meget gradvis nedtrapping for å forhindre rekurrens av abstinenssymptomer [Amsden 1996, Haddad 2007, Koopowitz 1995, Louie 1996, Groot 2018].

En annen metode som er beskrevet for å unngå abstinenssymptomer ved nedtrapping i den hensikt å stoppe bruken av et antidepressivt medikament, er å erstatte den minste effektive dosen av en SSRI eller SNRI med fluoksetin 20 mg/dag, og å bruke denne i minst 7 dager. Etter dette kunne fluoksetin stoppes umiddelbart fordi det har en veldig lang halveringstid [Benazzi 1996, Giakas 1997, Keuthen 1994]. Imidlertid er denne metoden beskrevet og underbygget dårligere enn hva en mer gradvis nedtrapping er (når det gjelder tempo og/eller dosetrinn). For eksempel er det ikke klart om samtidig behandlingen må gjøres i 4 til 5 uker til å begynne med, slik at man får en jevn tilførsel av fluoksetin før det andre SSRI/SNRI kan stoppes. Hvis pasienter uttrykker en klar preferanse for denne nedtrappingsmåten, også etter at disse usikkerhetsmomentene er blitt forklart for dem, er denne strategien et alternativ.

SSRI og SNRI med en halveringstid på <40 timer må ikke nedtrappes ved å gi dosene annenhver dag. Dette kan sammenlignes med å stoppe brått en kort periode, og vil kunne gi betydelige endringer av disse midlenes konsentrasjon i plasma.

De mulige konsekvensene når det gjelder opptak av serotoninreseptorene (Anm. 6), betyr at dette faktisk kan føre til abstinenssymptomer.

Når man trapper ned i bruken av antidepressiva som har en sterkt hemmende virkning på cytokrom P450-systemet (for eksempel paroksetin), må man også ta hensyn til at andre medisiner muligens kan bli metabolisert raskere hvis antidepressiva-dosen reduseres.

Støtte under nedtrapping

Ekspertenes mening (leger og pasienter) er at sjansen for å lykkes med å trappe ned bruken av antidepressiva også avhenger av støtten pasienten får fra legen under nedtrappingen. Viktige momenter er informasjon om mulige symptomer, avtaler om nedtrappingstempoet og doseringstrinn, jevnlig muligheter til å kunne diskutere prosessen, og regelmessig kontakt (ansikt til ansikt, telefon, eller andre måter). Legen og pasienten må i fellesskap bli enige om nedtrappingen på en måte som garanterer at beslutningene blir tatt til pasientens beste.

Eksempler på nedtrappingsregimer

I fravær av ADS-risikofaktorer

I fravær av risikofaktorer kan nedtrapping gjøres med registrerte styrker av SSRI og SNRI. Alle doser som er høyere enn den minste effektive dosen, kan trappes ned til den minste effektive dosen over en periode på minst 2 til 4 uker, i samråd med pasienten [tabell 1]. Etter minst 2 uker med den minste effektive dosen, kan denne halveres. Denne dosen kan seponeres etter 2 til 4 uker [tabell 2]. Med tanke på fluoksetins lange halveringstid, er det sannsynligvis ikke farmakologisk nødvendig å trappe ned til den minste effektive dosen. Om nødvendig kan man ta et mellomtrinn ved å trappe ned til 20 mg/dag.

Bestem i samråd med pasienten hvor lenge nedtrappingstrinnene skal vare. Hvis det oppstår milde eller moderate abstinenssymptomer under nedtrappingen, kan disse behandles symptomatisk i samråd og etter avtale med pasienten, for eksempel ved å foreskrive en kortvarig periode med benzodiazepin ved søvnproblemer [Haddad 2007]. Oppstår det alvorlige abstinenssymptomer under nedtrappingen, bør man i samråd med pasienten velge et mer gradvis nedtrappingsregime (med tanke på tempo og/eller doseringstrinn) (se avsnittet *I nærvær av risikofaktorer for ADS* og tabell 3).

Tabell 2. Eksempler på nedtrappingsregimer i fravær av risikofaktorer for ADS

Trinn	Mg/dag	CIT	EsCIT	FLV	FLX	PAR	SER	DUL	VLX
1		20	10	(100)	20	20	50	60	75
2		10	5	50	0	10	25	30	37,5
3		0	0	0		0	0	0	0

Hvis det oppstår alvorlige abstinenssymptomer under dette nedtrappingsregimet, kan tempoet og/eller doseringstrinnene justeres, eller man kan gå over til et annet nedtrappingsregime, som beskrevet i tabell 3 (se også tekst).

CIT = citalopram, EsCIT = escitalopram, DUL = duloksetin, FLV = fluvoksamin, FLX = fluoksetin, PAR = paroksetin, SER = sertraline, VLX = venlafaksin

I nærvær av risikofaktorer for ADS

Sjansen for ADS under nedtrapping øker hvis én eller flere vilkårlige risikofaktorer er tilstede (se avsnittet *Forekomst av risikofaktorer for ADS*). I samråd med pasienten (og pårørende) kan man velge et mer gradvis nedtrappingsregime (når det gjelder tempo og/eller doseringstrinn). Alle doser som er høyere enn den minste effektive dosen, kan trappes ned til den minste effektive dosen over en periode på minst 2 til 4 uker, i samråd med pasienten [tabell 1]. Hvis det oppstår alvorlige abstinenssymptomer under dette nedtrappingsregimet, kan man, i samråd med pasienten, også i dette regimet velge en mer gradvis nedtrapping (når det gjelder tempo og/eller doseringstrinn). I samråd med pasienten velger man deretter et nedtrappingstempo for de påfølgende trinnene [tabell 3].

Med unntak av fluoksetin, har alle SSRI og SNRI en halveringstid på <40 timer, noe som betyr at man oppnår en stabil tilstand innen 1 uke. Dette er grunnen til at man har lagt inn en nedtrappingstid i løpet av en uke per trinn i tabell 3. Fordi det skjer en gradvis reduksjon i den stabile tilstanden etter at dosen er blitt redusert, kan man, farmakokinetisk sett, forvente at en reduksjon på flere milligram per trinn (her per uke) i praksis kan sammenlignes med å endre dosen med små mengder hver dag.

Tabell 3. Eksempler på nedtrappingsregimer i nærvær av ≥ 1 risikofaktor/-er for ADS

Trinn	Mg/dag	CIT	EsCIT	FLV	PAR	SER	DUL	VLX
1		20	10	50	20	50	60	75
2		10	5	30	10	25	30	37,5
3		6	3	20	7	15	15	20
4		4	2	15	5	10	10	12
5		3	1,5	10	3	7,5	6	7
6		2	1	5	2	5	4	5
7		1	0,5	2,5	1	2,5	2	3
8		0,5	0,25	0	0,5	1,25	1	2

9 10		0	0		0	0	0	1 0
Nedtrappingsdoser er kalkulerte doser og nærmer seg en reduksjon på 10 % av serotonintransportørenes opptak per trinn [Klein 2007, Meyer 2004, Suhara 2003, Takano 2006].⁶ Basert på halveringstiden og stabil tilstand, er standardanbefalingen en uke per trinn. Basert på erfaring og forekomst av ADS, kan nedtrappingstempoet justeres. Eventuelt kan man føye til noen ekstra doser innimellom (se også tekst). For å sette sammen de nødvendige dosene må man bruke de minste doseringsenhetene (tabell 5). For doser over den laveste anvendte dosen, kan det være ønskelig å bruke separate doseringsenheter for større brukervennlighet. Forkortelser: se tabell 2.								

Nedtrappingsdosene i **tabell 3** er kalkulerte doser og nærmer seg en reduksjon på 10 % av serotonintransportørenes opptak per trinn [Klein 2007, Meyer 2004, Suhara 2003, Takano 2006]. **(Anm. 6)** Det beregnede fallet på 10 % i serotonintransportørenes opptak krever små doseringstrinn på slutten av nedtrappingsprosessen. Basert på erfaring og forekomst av ADS, kan nedtrappingstempoet justeres og/eller man kan føye til noen ekstra doser innimellom (her må man ta i betraktning de ikke-lineære doseringstrinnene). **(Anm. 7)**

Doseringsenheter som er nødvendige for nedtrappingsregimer

Laveste tilgjengelige doseringsenheter for SSRI og SNRI

Tabell 4. Doseringenheter tilgjengelig i Nederland

	CIT	EsCIT	FLV*	PAR	SER	DUL*	VLX*
Laveste tilgjengelige doseringenheter	10 mg	5 mg	50 mg	10 mg	25 mg [§]	30 mg	37,5 mg
Væske/suspensjon (per ml: 20 dråper)	40 mg/ml (2 mg/dråpe)	20 mg/ml (1 mg/dråpe)	delbar	2 mg/ml suspensjon [^]	20 mg/ml suspensjon [^]		

* Ikke tilgjengelig i flytende form

[§] Skreddersydd preparat fra et apotek, ikke et registrert produkt

[^] Suspensjon kan ikke leveres i dråper

Forkortelser: se **tabell 2**.

Risikoen for doseringsfeil ved bruk av en flytende formulering er større enn ved bruk av en formulering i fast form, spesielt hvis man trenger en lav dose. Sprøyten som følger med produktet er ofte ikke egnet til å måle så små volumer. På forespørsel kan man bruke 1 ml sprøyter, men de laveste dosene i tabell 3 kan ikke måles med tilstrekkelig nøyaktighet ved bruk av disse. Det er heller ikke korrelasjon mellom antall milligram og antall milliliter som skal måles [CMR-alert 2006, Ryu 2012, Santen-Reestman 2015]. Væskedråpenes biotilgjengelighet kan også være forskjellig fra tablettene (se blant annet citalopram SPC). Væskedråpenes biotilgjengelighet (Cipramil 40 mg/ml, RVG 22687) er omtrent 25 % høyere sammenlignet med tablettene [EMA 2017]. Av denne grunn mener arbeidsgruppen at det er forbundet betydelige risikoer med nedtrapping ved bruk av flytende formuleringer.

I Nederland markedsføres Venlafaxin og duloxetin kun som depotpreparater i form av tabletter eller kapsler. Produktinformasjonen for venlafaxin og duloxetin-kapsler oppgir at kapslene ikke skal deles, knuses, tygges eller oppløses. Kapslene kan imidlertid åpnes, forutsatt at kornene forblir hele. Arbeidsgruppen anser at nedtrapping ved å telle antall korn er risikabelt, på grunn av faren for at man teller feil.

Doseringsenheter som er nødvendige for de foreslåtte nedtrappingsregimene

Tabell 5. Nødvendige doseringenheter

	CIT	EsCIT	FLV	PAR	SER	DUL	VLX
Laveste nødvendige tablettedose	0,5 mg	0,25 mg	2,5 mg	0,5 mg	1,25 mg	1 mg	1 mg

Ikke alle doseringenheter av legemidlene som pasienten trenger har markedsføringstillatelse. I 45 % av tilfellene (31 % når det gjelder antidepressiva) kan det føre til doseringsfeil hvis tablettene knuses [Eserian 2018]. Hvis ADS oppstår under nedtrappingsregimene i tabell 3, kan man velge mellomliggende doser. I så fall vil det være nødvendig med andre doseringenheter. For enkelthets skyld, kan det være ønskelig å fremstille mellomliggende doser.

Imidlertid har ikke alle apoteker har muligheten til å fremstille preparater. For å finne en egnet løsning slik at pasienten skal kunne få et tilpasset produkt, må man derfor ta opp dette med et apotek som har muligheten til å fremstille det. Apoteket som skal fremstille preparatet må ha et kvalitetssystem som er egnet for preparatets skala. Apotekfremstilte produkter må oppfylle de lovbestemte kvalitetskravene. Forkortelser: se **tabell 2**.

Informasjon til pasienter

Den videre utviklingen av dette dokumentet bør også inkludere informasjon til pasientene. Arbeidsgruppen har til hensikt å utvikle eller tilrettelegge for utvikling av denne informasjonen.

Liste over anbefalinger

- Fortell pasientene at de aldri må slutte brått å ta medisinene sine, men alltid bør velge og planlegge nedtrappingen i samråd med legen.
- Når nedtrapping av antidepressiva startes, må man alltid forklare pasienten at det kan oppstå abstinenssymptomer.
- Pasienten og den behandlende legen bør samarbeide om å bestemme tempo og doseringstrinnene når nedtrappingen av antidepressiva startes.
- Gjør avtaler med pasienten om tilgjengelighet og jevnlig kontakt under nedtrappingen.

- Trapp ned til den minste effektive dosen i løpet av minimum 2 til 4 uker. tilgjengelige doseringsenheter.
- I fravær av risikofaktorer kan nedtrapping startes fra den minste effektive dosen ved å halvere denne dosen, og deretter slutte fullstendig etter 2 til 4 uker **[Tabell 2]**.
- Ved lette eller moderate abstinenssymptomer, støtt pasienten ved å berolige og oppmuntre ham/henne, og/eller støtt opp med medikamenter.
- Hvis det oppstår alvorlige abstinenssymptomer, gå tilbake til den laveste dosen uten ADS, og velg en mer gradvis nedtrapping (når det gjelder tempo og/eller doseringstrinn) fra denne dosen ved hjelp av et nedtrappingsregime **[Tabell 3]**. Pasienten og den behandlende legen skal i fellesskap ta avgjørelsen om hvor lang tid man skal bruke på hvert trinn, avhengig av hvordan prosessen skrider frem.
- I nærvær av ≥ 1 vilkårlig/-e risikofaktor/-er, gå øyeblikkelig i samråd med pasienten over til en mer gradvis nedtrapping fra den minste effektive dosen til 0 ved hjelp av et nedtrappingsregime (**tabell 3**). Pasienten og den behandlende legen skal i fellesskap ta avgjørelsen om hvor lang tid man skal bruke på hvert trinn, avhengig av hvordan prosessen skrider frem.
- Kontakt eventuelt en psykiater/farmasøyt som har omfattende erfaring i nedtrapping av antidepressiva.
- Under nedtrappingen skal man ikke ta antidepressiva (med en halveringstid på <40 timer) (**Anm. 6**) annenhver dag, fordi dette gir signifikante endringer i plasmakonsentrasjoner og kan føre til risiko for abstinenssymptomer.
- Abstinenssymptomer må ikke bagatelliseres.
- Nøl ikke med å øke dosen igjen hvis det oppstår alvorlige abstinenssymptomer, Det gjør at man tydeligere kan skille mellom abstinenssymptomer og relaps, eller rekurrens. Forklar dette nøye for pasienten.

Videreutvikling av dokumentet

Etter at dette dokumentet hadde blitt laget (som beskrevet i anm. 1), ble den første endelige versjonen (administrativt) godkjent av alle parter og publisert i september 2018.

Dette dokumentet må videreutvikles i fremtiden slik at det kan bli innlemmet i faggruppens profesjonelle standarder. Arbeidsgruppen søker å utvikle et lignende dokument for trisykliske og andre antidepressiva.

Fordi det finnes lite empirisk dokumentasjon om den optimale nedtrappingsstrategien, er det viktig at man samler erfaringene man får ved å bruke nedtrappingsregimene som foreslås i dette dokumentet og (helst systematisk) utreder dem.

En første revisjon vil finne sted i 2019.

Ansvarsfraskrivelse

For at modellene som er foreslått i dette dokumentet **[tabell 3]** skal kunne brukes i praksis, må de nødvendige doseringsenheterne for regimet være kommersielt tilgjengelige, og man må ha egnede refusjonsordninger.

References

Amsden GW, Georgian F. Orthostatic hypotension induced by sertraline withdrawal. *Pharmacotherapy* 1996;16:684-6.

Benazzi F. Venlafaxine withdrawal symptoms. *Can J Psychiatry* 1996;41:487.

CMR-alert. Risperdal drank 25 mg i.p.v. 0,25 mg togediend. CMR ALERT, 2006.

Delgado PL. Monoamine depletion studies: implications for antidepressant discontinuation syndrome. *J Clin Psychiatry* 2006;67 Suppl 4:22-6.

Dilsaver SC, Feinberg M, Greden JF. Antidepressant withdrawal symptoms treated with anticholinergic agents. *Am J Psychiatry* 1983a;140:249-51.

Dilsaver SC, Kronfol Z, Sackellares JC, Greden JF. Antidepressant withdrawal syndromes: evidence supporting the cholinergic overdrive hypothesis. *J Clin Psychopharmacol* 1983b;3:157-64.

European Medicines Agency. Reflection paper on the pharmaceutical development of medicines for use in the

older population (2017). www.ema.europa.eu

Eserian JK, Lombardo M, Chagas JR, Galduroz JCF. Actual versus expected doses of half tablets containing prescribed psychoactive substances: a systematic review. *Prim Care Companion CNS Disord* 2018;20:17r02211.

Fava GA, Gatti A, Belaise C, Guidi J, Offidani E. Withdrawal symptoms after selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation: a systematic review. *Psychother Psychosom* 2015;84:72-81.

Fava M, Mulroy R, Alpert J, Nierenberg AA, Rosenbaum JF. Emergence of adverse events following discontinuation of treatment with extended-release venlafaxine. *Am J Psychiatry* 1997;154:1760-2.

Giakas WJ, Davis JM. Intractable withdrawal from venlafaxine treated with fluoxetine. *Psychiatric Annals* 1997;27:85-92.

van Geffen ECG, Hugtenburg JG, Heerdink ER, van Hulten RP, Egberts ACG. Discontinuation symptoms in users of selective serotonin reuptake inhibitors in clinical practice: tapering versus abrupt discontinuation. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;61:303-7.

Groot PC, Van Ingen Schenau J. Antidepressiva beter afbouwen. Pleidooi voor een richtlijn 'afbouwen van antidepressiva'. Een knelpuntenanalyse (2013a). www.bit.ly.

Groot PC, Consensusgroep Tapering. Taperingstrips voor paroxetine en venlafaxine. *Tijdschr Psychiatr* 2013b;55:789-794.

Groot PC, van Os J. Rapport Ontwikkeling en rationaliteit van taperingstrips. Hoofdstuk Overtuigend 'bewijs' voor de rationaliteit van taperingstrips. Literatuuronderzoek (2017). www.bit.ly.

Groot PC, Van Os J. Antidepressant taperingstrips to help people safely come off medication *Psychosis* 2018;10:142-5.

Haddad P. The SSRI discontinuation syndrome. *J Psychopharmacol* 1998;12:305-13.

Haddad PM, Anderson IM. Recognising and managing antidepressant discontinuation symptoms. *Advances in Psychiatric Treatment* 2007;13:447-57.

Harvey BH, Slabbert FN. New insights on the antidepressant discontinuation syndrome. *Hum Psychopharmacol* 2014;29:503-16.

Himeï A, Okamura T. Discontinuation syndrome associated with paroxetine in depressed patients: a retrospective analysis of factors involved in the occurrence of the syndrome. *CNS Drugs* 2006;20:665-72.

Hosenbocus S, Chahal R. Ssri's and snri's: a review of the discontinuation syndrome in children and adolescents. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011;20:60-7.

Keuthen NJ, Cyr P, Ricciardi JA, Minichiello WE, Buttolph ML, Jenike MA. Medication withdrawal symptoms in obsessive-compulsive disorder patients treated with paroxetine. *J Clin Psychopharmacol* 1994;14:206-7.

Klein N, Sacher J, Geiss-Granadia T, Mossaheb N, Attarbaschi T, Lanzenberger R, et al. Higher serotonin transporter occupancy after multiple dose administration of escitalopram compared to citalopram: An [123I]adam spect study. *Psychopharmacology (Berl)* 2007;191:333-9.

Koopowitz LF, Berk M. Paroxetine induced withdrawal effects. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental* 1995;10:147-8.

Lejoyeux M, Ades J. Antidepressant discontinuation: a review of the literature. *J Clin Psychiatry* 1997;58:11-6.

Louie AK, Lannon RA, Kirsch MA, Lewis TB. Venlafaxine withdrawal reactions. *Am J Psychiatry* 1996;153:1652.

Meyer JH, Wilson AA, Sagrati S, Hussey D, Carella A, Potter WZ, et al. Serotonin transporter occupancy of five selective serotonin reuptake inhibitors at different doses: an [11C]dasp positron emission tomography study. *Am J Psychiatry* 2004;161:826-35.

Muzina DJ. Discontinuing an antidepressant? Tapering tips to ease distressing symptoms. *Current Psychiatry* 2010;9:51-61.

Ogle NR, Akkerman SR. Guidance for the discontinuation or switching of antidepressant therapies in adults. *J Pharm Pract* 2013;26:389-96.

Perahia DG, Kajdasz DK, Desai D, Haddad PM. Symptoms following abrupt discontinuation of duloxetine treatment in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord* 2005;89:207-12.

Renoir T. Selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant treatment discontinuation syndrome: a review of the clinical evidence and the possible mechanisms involved. *Front Pharmacol* 2013;4:45.

Rosenbaum JF, Fava M, Hoog SL, Ascroft RC, Krebs WB. Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: a randomized clinical trial. *Biol Psychiatry* 1998;44:77-87.

Royal College of Psychiatrists. Antidepressants (2017). www.rcpsych.ac.uk.

Ruhe HG, Haarman BCM, De Boer MK, Batelaan NM, Birkenhager TK. Antidepressiva. Molemans praktische psychofarmacologie. Houten: Prelum Uitgevers; 2015.

Ryu GS, Lee YJ. Analysis of liquid medication dose errors made by patients and caregivers using alternative measuring devices. *J Manag Care Pharm* 2012;18:439-45.

Santen-Reestman J, Leenders H. Patient krijgt zestig keer meer mirtazapine dan bedoeld. *Pharm Weekbl* 2015;150:20-1.

Schatzberg AF, Haddad P, Kaplan EM, Lejoyeux M, Rosenbaum JF, Young AH, et al. Possible biological mechanisms of the serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome. Discontinuation consensus panel. *J Clin Psychiatry* 1997;58:23-7.

Suhara T, Takano A, Sudo Y, Ichimiya T, Inoue M, Yasuno F, et al. High levels of serotonin transporter occupancy with low-dose clomipramine in comparative occupancy study with fluvoxamine using positron emission tomography. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:386-91.

Takano A, Suzuki K, Kosaka J, Ota M, Nozaki S, Ikoma Y, et al. A dose-finding study of duloxetine based on serotonin transporter occupancy. *Psychopharmacology (Berl)* 2006;185:395-9.

Tint A, Haddad PM, Anderson IM. The effect of rate of antidepressant tapering on the incidence of discontinuation symptoms: a randomised study. *J Psychopharmacol* 2008;22:330-2.

Vlaminck JJD, Van Vliet IM, Zitman FG. Onttrekkingsverschijnselen van antidepressiva. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:698-701.

Warner CH, Bobo W, Warner C, Reid S, Rachal J. Antidepressant discontinuation syndrome. *Am Fam Physician* 2006;74:449-56.

Anmerkninger

Anmerkninger 1. Vitenskapelig dokumentasjon for nedtrapping av antidepressiva

I 2013 dukket det opp en artikkel i *Tijdschrift voor Psychiatrie* [Groot 2013a] der man, i følge tidligere rapporter [Fava 1997, Haddad 1998, Haddad 2007, Perahia 2005, Rosenbaum 1998, Vlaminck 2005], gjorde oppmerksom på abstinenssymptomene som oppsto under nedtrapping av antidepressiva, spesielt paroksetin og venlafaksin. Denne artikkelen fastslo at det ikke finnes noen vitenskapelig dokumentasjon for nedtrappingsmetoden, og at det ikke gis noen ytterligere forklaringer av "den gradvise nedtrappingen" som beskrives i retningslinjene/standardene. I denne publikasjonen etterlyste professorer og eksperter i behandling av humørsykdommer tilgjengelighet av spesielle medikamenter for nedtrapping, og introduksjon av konseptet med multidoseruller som en metode for gradvis nedtrapping. I en påfølgende litteraturoversikt (midten av 2017) fant man fremdeles ingen holdepunkter for nedtrappingsmetoden, til tross for hyppige anbefalinger for gradvis nedtrapping [Groot 2017]. En systematisk litteraturstudie om antidepressivt seponeringssyndrom (ADS) kom stort sett til de samme konklusjonene, selv om forfatterne også rapporterer tilfeldige vedvarende ADS-effekter [Fava 2013]. Mangelen på vitenskapelig dokumentasjon for metoden for nedtrapping av bruk av antidepressiva, betyr at det ikke kan gis konkrete evidensbaserte anbefalinger om dette i de gjeldende retningslinjene/standardene. Den tverrfaglige arbeidsgruppen har utformet denne teksten og anbefalingene, basert på grundige diskusjoner, kombinert med pasientenes perspektiver, den tilgjengelige vitenskapelige litteraturen, en forståelse av den involverte psykofarmakologien, ekspertuttalelser og erfaringer fra praksis. Senere har det fulgt kommentarer som har gitt mange verdifulle svar som ble benyttet til å avklare og forbedre dokumentet ytterligere.

Anmerkninger 2. Nedtrapping kontra seponering

Nedtrappingssymptomer, sug og relaps er vanlige kjennetegn på avhengighet av alkohol, opiater og sentralstimulerende midler. Sug og relaps kan også fortsette etter lange perioder med seponering. Imidlertid er det ingen holdepunkter for at pasienter ønsker å starte med antidepressiva igjen hvis de har sluttet å ta dem, eller føler seg tvunget til å gå tilbake til å ta antidepressiva når abstinenssymptomene har forsvunnet [Haddad 2007].

Anmerkninger 3. TCA

Nedtrappingssymptomene ved bruk av TCA er omtrent de samme som for SSRI/SNRI, med unntak av sensoriske symptomer som kun oppstår ved bruk av SSRI/SNRI. Parkinsonisme og alvorlige balanseproblemer ser ut til å være hovedsakelig typiske fenomener ved seponering av TCA [Warner 2006]. Mage-tarm-symptomene forbundet med nedtrapping av TCA, skyldes sannsynligvis kolinerge rebound [Dilsaver 1983b].

Anmerkninger 4. Søkestrategi

Artiklene om risikofaktorer i dette konsensusdokumentet ble funnet ved hjelp av systematisk søkestrategi: ((seponering [tiab] ELLER avvenning [tiab] ELLER nedtrapping [tiab]) OG (serotoninopptakshemmere /uønskede effekter [mh] ELLER serotoninopptakshemmer * [tiab] ELLER serotoninreopptakshemmer * [tiab] ELLER selektiv serotonin [tiab] ELLER SSRI * [tiab] ELLER antidepressive midler/bivirkninger [mh] ELLER antidepressivt middel * [tiab]) OG (metaanalyse [pt] ELLER randomisert kontrollert studie [pt] ELLER kohortstudier [mh] ELLER meta-anal * [tiab] ELLER systematisk [sb] ELLER randomisert [tiab] ELLER randomisert [tiab] ELLER RCT [tiab] ELLER kohortstud * [tiab] ELLER oppfølging [tiab]) IKKE (dyr [mh] IKKE mennesker [mh]) IKKE (barn [mh] IKKE voksen [mh]) IKKE nyfødt [ti])

Ved hjelp av denne søkestrategien fant vi 1081 artikler. Alle disse har ikke blitt sortert ut ennå på grunnlag av tittelen og utdrag for denne versjonen av dette dokumentet.

Anmerkninger 5. Andre mulige risikofaktorer

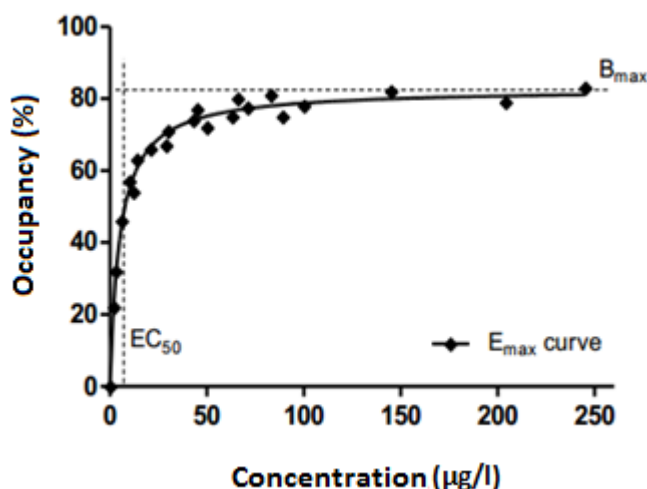
- Antidepressiva som hemmer egen metabolisme [Harvey 2014].
- Påvirkning av stoffskiftet hos en individuell pasient. For eksempel polymorfismer av CYP-P450-enzymet (raske metabolisatorer) og bruk av komedikasjoner som forårsaker enzyminduksjon eller -inhibisjon [Harvey 2014].
- Varigheten av bruken av antidepressiva (blant andre [Haddad 2007, Harvey 2014, Hime 2006, Muzina 2010]. Siden rapportene om dette varierer, har ikke denne risikofaktoren blitt lagt til som en tydelig risikofaktor.
- Dersom det oppsto bivirkninger da man startet å bruke medisinen (i dette tilfellet paroksetin) [Hime 2006].
- Andre mulige risikofaktorer som er blitt erfart i praksisen, er: stor angst for nedtrapping, bruk av flere medisiner samt graviditet.

Anmerkninger 6. Kommentarer til nedtrappingsregimene

Når det gjelder nedtrappingsregimene som vi har presentert, er følgende tilleggskommentarer viktige. Til tross for postulerede mekanismer for andre systemer (se avsnitt *Patofysiologi*), valgte man å bruke effektene av doseringsendringer som virker umiddelbart (i løpet av få timer) på opptaket av SSRIs og SNRIs primære målprotein, nemlig serotonin-transportøren, som modell eller utgangspunkt for å forebygge ADS. Observasjonene: hyppigere ADS med et middel med kort halveringstid, forekomst av ADS i løpet av én dag til noen få dager etter dosereduksjon, raskt opphør av abstinenssymptomer etter økt dose, samt type symptomer, kan forklares ut fra denne modellen/dette utgangspunktet.

De beregnede dosene i [tabell 3] er basert på en farmakokinetisk Emax-modell der serotoninopptaket er kurvlineært forbundet med doser eller plasmanivåer [Figur 1] (se bl.a. [Meyer 2004, Ruhe 2015]).

Figur 1. Teoretisk E_{max}-kurve

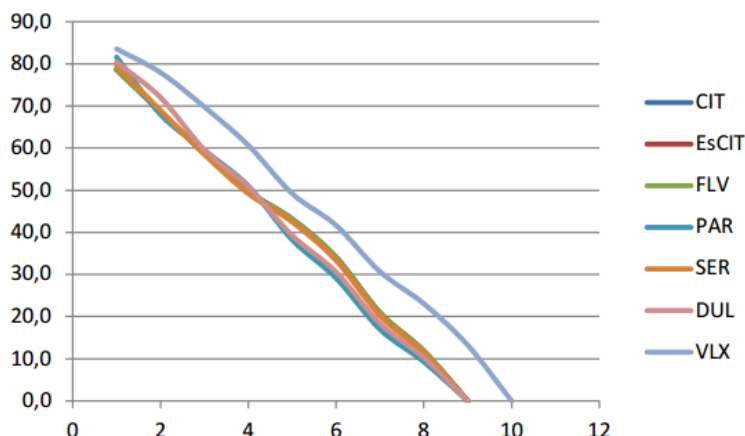


Denne kurven beregnes med ligningen $Opptak = \frac{B_{max} * konsentrasjon}{(EC_{50} + konsentrasjon)}$

Her står B_{max} for maksimalt oppnåelig opptak og EC₅₀ står for konsentrasjonen hvor man oppnår 50 % opptak. Basert på denne kurven kan man se at nedtrapping fra høyere doser (med høyere konsentrasjoner i blodet) ikke nødvendigvis trenger å gjøres veldig gradvis, fordi en reduksjon av dosen har liten innvirkning når det gjelder å endre opptaket. For de ulike SSRI og SNRI, er B_{max} og EC₅₀ blitt beregnet hver for seg i tidligere studier [Klein 2007, Meyer 2004, Suhara 2003, Takano 2006].

Med doseringstrinnene i nedtrappingsregimene oppnår man en gradvis nedgang i opptaket på 10 % per trinn [Figur 2].

Figur 2. Reduksjon av opptak per nedtrappingstrinn



NB1: Da man beregnet dosene i tabell 3 ble det ikke tatt hensyn til endring av kinetikker ved lavere doser (for eksempel med hemming av P450-enzym CYP2D6 med paroksetin). Dette vil sikre at likevektsskonsentrasjonen i lavdoseringstrinnene oppnås raskere, noe som kan gjøre det nødvendig med mellomtrinn.

NB2: postsynaptiske tilpasninger med langvarig bruk av antidepressiva ble heller ikke tatt med i betraktningen (selv om man har antatt hvilken relevans dette kan ha for avvenningen, er dette for det meste fremdeles ikke kjent).

Tabell 6. Gjennomsnittlig tid til stabil tilstand basert på den gjennomsnittlige halveringstiden.

	CIT	EsCIT	FLV	FLX	PAR	SER	DUL	VLX
Stabil tilstand (dager)	7,5	6,3	4,2	50*	5,0	5,4	3,5	5,4*
Gjennomsnittlig halveringstid (timer)	36	30	20	240*	24	26	17	11*
*basert på den aktive metabolitten: nor-fluoksetin halveringstid 10 dager, O-desmetylvenlafaksin: 11 timer								
Forkortelser: se tabell 2 .								

Anmerkingner 7. Optimalt nedtrappingstempo

Når man gjennomgår en nedtrappingsprosess, vil man alltid måtte forsøke å finne en balanse mellom nedtrapping i løpet av for kort tid (ved å ta for raske nedtrappingstrinn; en form for underbehandling) kontra for langsom nedtrapping (med for langsomme nedtrappingstrinn; en form for overbehandling). Basert på data fra en observasjonsstudie synes en nedtrappingsperiode på åtte uker å være tilstrekkelig tilfredsstillende i 58 % av tilfellene (men for lang i 32 % av tilfellene), mens nedtrapping i løpet av 12 uker så ut til å være tilstrekkelig tilfredsstillende for 89 % (men for lang i 58 % av tilfellene) (data for venlafaksin) [Groot 2018]. Fordi det er mulig å velge en langsommere nedtrapping dersom det oppstår symptomer på ADS, ser det ut til at nedtrappingsperioden som foreslås i regimene (8 til 9 uker) gir en god balanse mellom for langsom og for raskt nedtrapping. Selvfølgelig er valgene også her basert på delt beslutningstaking, og en pasient kan i utgangspunktet velge å trappe ned raskere eller langsommere.