

Übersichtsarbeit

Absetz- und Rebound-Phänomene bei Antidepressiva

Jonathan Henssler, Andreas Heinz, Lasse Brandt, Tom Bschor

Zusammenfassung

Hintergrund: Antidepressiva zählen zu den am häufigsten verschriebenen Medikamenten weltweit. Ein Absetzen der Medikation geschieht oft und häufig ohne Wissen der Behandler. Eine Kenntnis der dabei potenziell auftretenden Entzugs- und Rebound-Phänomene ist zur Behandlung, Prävention und Aufklärung essenziell.

Methode: Wir führten eine umfassende und strukturierte Literaturrecherche zu Absetzphänomenen bei Antidepressiva in CENTRAL, PubMed (Medline) und Embase durch. Es erfolgte eine Einteilung der relevanten Studien und Berichte nach ihrer methodischen Qualität.

Ergebnisse: Aus 2 287 Treffern erfüllten 40 kontrollierte Studien, 38 Kohortenstudien und retrospektive Analysen und 271 Fallberichte die Einschlusskriterien. Entzugssyndrome sind in der Regel mild und selbstlimitierend, häufige Symptome sind Schwindel, Kopfschmerz, Schlafstörungen und Stimmungsschwankungen. Selten können schwere oder lange Verläufe auftreten. Für MAO-Inhibitoren, trizyklische Antidepressiva, Venlafaxin und Paroxetin gilt ein erhöhtes Risiko; bei Agomelatin und Fluoxetin hingegen scheint auch ein abruptes Absetzen unbedenklich. Es gibt darüber hinaus Hinweise auf Rebound-Phänomene, womit erhöhte Rückfallraten oder besonders schwere Rückfälle nach Absetzen von Antidepressiva gemeint sind.

Schlussfolgerung: Es gibt eine robuste Datenlage für akute Entzugssyndrome nach Absetzen von Antidepressiva. Rebound-Phänomene sind bislang unzureichend untersucht. Ein Ausschleichen von Antidepressiva über mehr als vier Wochen wird empfohlen.

Zitierweise

Henssler J, Heinz A, Brandt L, Bschor T:
Antidepressant withdrawal and rebound phenomena.
Dtsch Arztebl Int 2019; 116: 355–61.
DOI: 10.3238/arztebl.2019.0355

Antidepressiva gehören zu den am häufigsten verschriebenen Medikamenten sowohl in der Psychiatrie, als auch in anderen medizinischen Fächern. Im Jahr 2017 wurden in Deutschland 1,49 Milliarden definierte Tagesdosen an Antidepressiva im KV-System verordnet (zuzüglich Privatrezepte und Krankenhausbehandlungen) (1). Neben den Depressionen sind sie für weitere Indikationen wie Angst- oder Zwangserkrankungen zugelassen. Ein fundiertes Wissen über Nebenwirkungen und Risiken einer antidepressiven Medikation ist zur Aufklärung und Behandlung der Patienten essenziell.

Neben unerwünschten Arzneimittelwirkungen während einer Einnahme von Antidepressiva rücken zunehmend unerwünschte Phänomene in den Fokus der Aufmerksamkeit, die nach Absetzen einer Behandlung mit diesen auftreten. Bekannt sind solche Absetzphänomene bereits seit den frühen 1960er Jahren (2, e1). Nach wie vor besteht ein geringes Bewusstsein für die Bedeutung des Themas trotz hoher Relevanz. Wahrscheinlich beendet ein Drittel der Patienten eine antidepressive Medikation innerhalb eines Monats und die Hälfte der Patienten bis zum Ende des dritten Monats (e2), oft ohne Wissen des behandelnden Arztes. Eine dänische Studie zeigte, dass die häufigsten Anrufe bei einer nationalen medizinischen Beratungshotline aus Nachfragen zu Absetzphänomenen aufgrund von Antidepressiva bestanden (e3). Eine entsprechende Aufklärung über Risiken eines plötzlichen Absetzens ist bereits zu Beginn der Behandlung essenziell, das empfiehlt auch die S3-Leitlinie Unipolare Depression (3).

Treten nach Beendigung (oder Dosisreduktion) einer Behandlung mit Antidepressiva unerwünschte Symptome auf, muss zwischen einem Entzugssyndrom, Rebound-Phänomenen und einer Rückkehr der Grunderkrankung unterschieden werden (Tabelle 1).

Eine genaue Differenzialdiagnostik ist wichtig, weil sich entscheidende klinische Konsequenzen ergeben. So kann im Falle von transienten Absetzphänomenen zumeist abgewartet oder symptomatisch behandelt werden. Bei einem Wiederkehren der Grunderkrankung hingegen ist möglicherweise ein Wiedereinsetzen der Medikation notwendig. Sind Pharmazeutika sogar mit dem Risiko eines Rebounds nach Absetzen verbunden, muss dies bereits bei Indikationsstellung und Aufklärung der Patienten berücksichtigt werden.

Psychiatrische Universitätsklinik der Charité im St. Hedwig-Krankenhaus,
Campus Charité Mitte, Charité Universitätsmedizin Berlin: Dr. med. Jonathan Henssler,
Lasse Brandt

Abteilung für Psychiatrie, Schlosspark-Klinik, Berlin: Prof. Dr. med. Tom Bschor
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus,
Technische Universität Dresden: Prof. Dr. med. Tom Bschor

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Campus Charité Mitte,
Charité Universitätsmedizin Berlin: Prof. Dr. med. Dr. phil. Andreas Heinz

TABELLE 1

Differenzialdiagnostik nach Absetzen oder Dosisreduktion von Antidepressiva

Syndrom	Charakteristik
Entzugssyndrom, „ADS“ – antidepressant discontinuation syndrome, akutes Absetzsyndrom	<ul style="list-style-type: none"> ● rasches Auftreten nach Absetzen ● transient, selbstlimitierend ● rasche Besserung nach Wiederaufnahme der Medikation ● Symptomatik kann der Grunderkrankung (Depression) ähneln oder sich hiervon unterscheiden ● typischerweise unspezifische Symptomatik („FINISH“, siehe Text), gegebenenfalls spezifisch serotonerge/cholinerge Syndrome
Rebound	<ul style="list-style-type: none"> ● Wiederkehr der Symptomatik der Grunderkrankung in stärkerem Ausmaße als vor Medikation und/oder ● höheres Risiko für einen Rückfall im Vergleich zu Patienten, die kein Antidepressivum erhalten haben ● Gegenregulationsmechanismen, die durch die Behandlung aktiviert wurden mit überschießender Gegenregulation nach Absetzen der Medikation
Rückfall/Relapse	Wiederkehr derselben Krankheitsperiode durch Wegfall der pharmakologischen Wirkung
Rezidiv/Recurrence	neue Episode einer wiederkehrenden Grunderkrankung nach vorheriger Genesung (Remission über 6–9 Monate) durch Wegfall der pharmakologischen Wirkung

Methodik

Es erfolgte eine umfassende und strukturierte Datenbankenrecherche (JH) in CENTRAL, PubMed (Medline) (bis Januar 2017) und Embase (bis April 2017) (eKasten). Zusätzlich wurden Handsuchen durchgeführt und die Referenzen relevanter Artikel überprüft. Eingeschlossen wurden alle kontrollierten Studien, Kohortenstudien, Beobachtungsstudien, Fallserien und Fallberichte zu Absetz- und Rebound-Phänomenen bei Antidepressiva mit Probanden ab 18 Jahren. Es erfolgte eine Einteilung der eingeschlossenen Studien nach methodischer Qualität (JH) (eTabelle 1).

Ergebnisse

Nach Ausschluss von Dubletten erbrachte die Literaturrecherche 2 287 Treffer, von denen 349 die Einschlusskriterien erfüllten. Unter diesen fanden sich 40 kontrollierte Studien, 38 Kohortenstudien und retrospektive Analysen und 271 Fallberichte. Das PRISMA-Flow-Chart ist in der eGrafik dargestellt.

Akutes Absetzsyndrom/Entzugssyndrom

Bei Antidepressiva wird mittlerweile ein eigenständiges Syndrom, im angloamerikanischen Sprachraum als „antidepressant discontinuation syndrome“ (ADS) abgegrenzt. Es existiert eine standardisierte Checkliste „discontinuation-emergent signs and symptoms“, (DESS), die die in der Literatur beschriebenen Symptome erfasst und in vielen Studien als Standard verwendet wird (4, e4). Einige Symptome können der Grunderkrankung (Depression) ähneln (zum Beispiel Ängstlichkeit, Suizidgedanken), andere sind hiervon klar zu unterscheiden (zum Beispiel stromschlagartige Missempfindungen, Diarrhö). Tabelle 2 gibt einen Überblick über das klinische Bild des ADS.

Für ein schnelles Erkennen hilft die im Englischen verwendete Eselsbrücke „FINISH“ (e5):

- flu-like symptoms (grippe-ähnliche Symptome)
- insomnia (Schlafstörungen, intensive [Alp-]Träume)
- nausea (Übelkeit, Erbrechen)
- imbalance (Gleichgewichtsstörungen, Schwindel)
- sensory disturbances (Stromschläge, Dysästhesien)
- hyperarousal (Ängstlichkeit, Agitation, Reizbarkeit, . . .)

Kasten 1 fasst die Charakteristika des ADS zusammen. Je nach Präparat zeigen sich unterschiedliche Spezifika.

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

Zu den selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) liegt eine ausreichende Anzahl methodisch hochwertiger Studien vor (Evidenzgrad I und II, gemäß eTabelle 1). Mit seiner besonders langen Halbwertszeit ist Fluoxetin besonders unproblematisch, selbst bei abruptem Absetzen (7, 8). Für Sertralin und insbesondere Citalopram und Escitalopram gilt ein niedriges Risiko. Ein Ausschleichen der Medikation zeigte in Studien keine signifikanten Unterschiede zu einer fortgesetzten Einnahme der Medikation (9), bei abruptem Absetzen gilt ein geringes Risiko (circa 20 % gegenüber 10 % in Fortsetzungs-Armen) (10, 11).

Paroxetin ist im Vergleich zu anderen SSRI mit einem hohen Risiko für ein ADS verbunden, bei abruptem Absetzen treten bei mehr als 30 % der Patienten Symptome eines ADS auf (7, 12, 13). Mit Ausnahme von Paroxetin, dessen ADS in Häufigkeit und Ausprägung eher dem bei trizyklischen Antidepressiva ähnelt (14), ist das ADS bei SSRI in der Regel mild und selbstlimitierend.

Selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer

Es gibt eine robuste Evidenzlage (Grad I und II) für selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI). Venlafaxin (und Desvenlafaxin) besitzen ein höheres Risiko für ein ADS (15), sowohl im Vergleich zum SNRI Duloxetin (e6) als auch zu SSRI (Escitalopram, Sertralin) (13, e7, e8). Auch schwere Verlaufsformen eines ADS scheinen unter Venlafaxin häufiger vorzukommen (e8). Dies scheint zudem bei besonders früh einsetzenden Absetzsymptomen (in Einzelfallberichten bereits bei nur verzögerter Einnahme einer Dosis) der Fall zu sein, was im Zusammenhang mit der sehr kurzen Halbwertszeit gesehen werden kann (*Kasten 1*). Duloxetin besitzt im Vergleich dazu ein geringeres Risiko für ein ADS (e6), das jedoch im Hochdosisbereich (120 mg/d) ansteigt (e9). Der dritte SNRI Milnacipran zeigte in einer methodisch hochwertigen Studie (Grad I, bei psychosomatischer Indikation „Fibromyalgie“) selbst bei abruptem Absetzen keine Symptome eines ADS (16). Auch in einer offenen Studie konnte nur vereinzeltes Auftreten von Ängstlichkeit nachgewiesen werden (e10).

Trizyklische Antidepressiva

Die Studienlage zu trizyklischen Antidepressiva (TZA) ist begrenzt, nur wenig methodisch hochwertigere Studien liegen vor (Grad I und II), mit teilweise sehr kleiner Fallzahl. Diese deuten jedoch auf ein hohes Risiko für ein ADS hin. Selbst unter Ausschleichen von Amitriptylin zeigten sich Symptome bei 80 % der Patienten (N = 15), jedoch vorrangig mild und selbstlimitierend (17). Imipramin zeigte sich vergleichbar mit dem SSRI Paroxetin (14). Aus methodisch schwachen Studien und Fallserien (Grad III und IV) gibt es Hinweise darauf, dass nach Absetzen von TZA ein Risiko auch für schwerere Verläufe besteht (18). Klinisch ist eine cholinerg-verwandte Symptomatik charakteristisch (2).

MAO-Inhibitoren

Zu MAO-Inhibitoren (MAO-I) existieren nur Fallberichte und zwei Studien niedriger methodischer Stringenz (19, e11, e12). Unter Berücksichtigung der Limitationen der Methodik scheint für MAO-I ein besonders hohes Risiko für ADS vorzuliegen; schwergradige Verläufe scheinen häufiger. Delirien wurden in der Hälfte der Fallberichte von ADS nach Absetzen von Tranylcypromin beschrieben (19).

Agomelatin

Mehrere methodisch hochwertige Studien (Grad I) zeigen, dass auch bei abruptem Absetzen von Agomelatin kein ADS auftritt (20–22).

Mirtazapin und Bupropion

Bei fehlenden Studien legen einzelne Fallberichte nahe, dass auch bei Absetzen von Mirtazapin und Bupropion ein ADS auftreten kann (e13–e15) (*Tabelle 3*).

TABELLE 2

Klinische Präsentationen von Antidepressiva-Entzugssymptomen*1

systemisch, kardial	grippeähnliche Symptome*2, Schwindel/Benommenheit*2 , Tachykardie*2, Gleichgewichtsstörungen, Abgeschlagenheit , Schwäche, Kopfschmerz , Dyspnoe
Sensibilität	Parästhesien*2, Gefühl von Stromschlägen („brain-zapps/body-zapps“)*2, Sensibilitätsstörungen, Dysästhesien, Juckreiz, Tinnitus, Geschmacksveränderungen, Verschwommensehen, visuelle Veränderungen
neuromuskulär	Muskelverspannungen*2 Myalgie*2, Neuralgie*2, Unruhe*2, Ataxie*2, Tremor
vasomotorisch	Schwitzen*2, Erröten*2, Frösteln*2, Temperaturregulationsstörung
gastrointestinal	Diarrhö*2, Bauchschmerz*2, Anorexie, Übelkeit, Erbrechen
sexuell	vorzeitige Ejakulation*2, genitale Hypersensibilität*2
Schlaf	Insomnie , Alpträume, intensives Träumen, Hypersomnie
kognitiv	Verwirrtheit*2, Desorientierung*2, Amnesie*2, Konzentrationsminderung
affektiv	Reizbarkeit , Ängstlichkeit, Agitation, Anspannung, Panik, gedrückte Stimmung, Impulsivität, plötzliches Weinen, Wutausbrüche, Manie, Antriebssteigerung, Stimmungsschwankungen, Verstärkung suizidaler Gedanken, Derealisation, Depersonalisation
psychotisch	visuelle und auditorische Halluzinationen
Delir	(typisch nur für Tranylcypromin)

*1 adaptiert nach: Fava 2015 (5) und Chouinard 2015 (6)

*2 spezifisch serotoninassoziiert

fett gedruckt sind häufig auftretende Symptome

Schwere Fälle von ADS

Unkontrollierte Studien und (Online-)Befragungen legen höhere Raten von Entzugssyndromen generell und auch von schwereren Verläufen nahe (23). Dabei müssen jedoch die Limitationen der Methodik und die Gefahren falscher kausaler Attribution von Assoziationen berücksichtigt werden. So zeigen sich in verblindeten randomisierten kontrollierten Studien ebenso hohe Raten von Entzugssymptomen in den Kontrollarmen (> 30 %), also bei fortgesetzter Einnahme des Antidepressivums (9, 15). Kontrollierte und qualitativ hochwertige Studien legen einen vorrangig selbstlimitierenden Verlauf milder Symptomatik nahe. Selten zeigten sich Symptome, die als schwerer eingestuft wurden. Dies waren vorwiegend Schlafstörungen und Nervosität/Ängstlichkeit (Desvenlafaxin [24]). Aus methodisch schwächeren Studien und Fallberichten sind schwerere Verläufe mit extrapyramidal-motorischen Symptomen (wie Parkinsonismus und Akathisie) oder paradoxer Aktivierung/Manie bekannt. Diese wurden nach Absetzen von trizyklischen Antidepressiva (e11, e16), MAO-Inhibitoren (19, e17), SSRI (e18–e20), Venlafaxin (e21, e22) und Mirtazapin (e13), bei uni- und bipolar erkrankten Patienten, beschrieben, ebenso klinisch besonders relevante Symptome wie Suizidgedanken (25). Als ein Spezifikum sei hingewiesen auf das von Patienten als besonders beeinträchtigend erlebte Gefühl elektrischer Stromschläge (insbesondere SSRI und Venlafaxin) (26, e23).

KASTEN 1

Charakteristika des ADS

- rasches Auftreten meist innerhalb der 1. Woche nach Absetzen (Höhepunkt meist nach 36–96 h), circa nach 3–5 Halbwertszeiten
- spontane Rückbildung innerhalb von 2 (–6) Wochen (je nach Halbwertszeit)
- überwiegend milde, reversible Symptomatik
- rasche und in der Regel vollständige Rückbildung bei Wiederaufnahme der Medikation
- typischerweise Vorherrschen unspezifischer körperlicher Symptome
- häufigste Symptome: Schwindel, Übelkeit, Kopfschmerz, Schlafstörungen, Gereiztheit/Stimmungs labilität

ADS, „antidepressant discontinuation syndrome“

TABELLE 3

Risiko für ein ADS der einzelnen Präparate

Risiko für ein ADS	Antidepressiva
 sehr hohes Risiko	Tranlylcypromin, Phenelzin
 hohes Risiko	Paroxetin, trizyklische Antidepressiva, Venlafaxin (Desvenlafaxin)
 mittleres Risiko	Citalopram, Escitalopram, Sertralin, Duloxetin, Vortioxetin
 niedriges Risiko	Fluoxetin, Milnacipran
 kein Risiko	Agomelatin
 unklares Risiko (unzureichende Datenlage)	Mirtazapin, Bupropion

ADS, „antidepressant discontinuation syndrome“

Rebound-Phänomene

Unter Rebound-Phänomenen versteht man eine erhöhte Anfälligkeit des Organismus nach Absetzen der Medikation – vergleichbar dem Bild eines Balles der, unter Wasser gedrückt und plötzlich losgelassen, nicht nur zurück an die Oberfläche kehrt, sondern sogar aus dem Wasser herausspringt: die Symptome der Grunderkrankung kehren in stärkerem Ausmaß als vor Beginn der Medikation zurück, oder es besteht ein erhöhtes Risiko für einen Rückfall im Vergleich zu Patienten, die keine Medikation erhielten.

Einzelfallberichte und Fallserien berichten anhaltende depressive Syndrome nach Absetzen von Antidepressiva – schwerer als vor Beginn der Medikation oder mit zusätzlichen psychopathologischen Symptomen, die teilweise nur schwer zu behandeln waren (6). Manche Autoren konzeptualisieren diese als anhaltende Post-Absetz-Syndrome ab einer Symptompersistenz über sechs Wochen (6, e24). Beschrieben werden zusätzliche Angst- und Panikstörungen,

Schlafstörungen oder Zykllothymien/bipolare Störungen nach Absetzen von Paroxetin, Escitalopram, Citalopram und Fluvoxamin, wobei Paroxetin ein besonders hohes Risiko innezuwohnen scheint (6, 27, e25–e27). Die vorhandene Evidenz erlaubt keine Aussage zur Häufigkeit von Rebound-Phänomenen. Hierzu liegt einzig eine offene und unkontrollierte Studie vor, die anhaltende Stimmungsschwankungen nach Absetzen von Paroxetin bei 3 von 20 Patienten beschreibt (27).

Ob sich ein erhöhtes Rückfallrisiko nach Absetzen belegen lässt, kann mit unserer Literaturrecherche nicht systematisch beantwortet werden. Eine Metaanalyse von 2011 (28) zeigte allerdings, dass depressive Patienten, die unter Antidepressiva remittierten, nach Absetzen häufiger Rückfälle erlitten (42,0–55,6 %) als Patienten, die unter Placebo remittiert waren (24,7 %). Das Risiko war dabei höher für Antidepressiva mit starker Veränderung der monoaminergen Neurotransmission, also insbesondere MAO-I und TZA. In den ersten sechs Monaten nach Absetzen ist das Risiko eines Rückfalls besonders hoch (e28). Es gibt dabei Hinweise darauf, dass das Rückfallrisiko höher ist, je länger es zuvor eingenommen wurde (e29). Diese Hinweise aus sekundären Analysen sind jedoch aufgrund des Studiendesigns (unter anderem getrennte Beobachtung von Studienarmen) nur eingeschränkt belastbar. Die Thematik bedarf dringend weiterer Forschung aufgrund ihrer hohen klinischen Relevanz.

Grundlagen

Welche Mindestbehandlungsdauer zur Entstehung von Absetzphänomenen erforderlich ist, ist unzureichend belegt, mindestens vier Wochen scheinen notwendig zu sein (e30). Für SSRI und SNRI gibt es robuste Evidenz, dass ein Risiko für ein ADS ab acht Wochen besteht und sich dann mit zunehmender Länge des Behandlungszeitraums nicht weiter relevant ändert (7, e4, e9, e31–e33). Ein ADS scheint unabhängig von der Grunderkrankung aufzutreten (e31, e34).

Pharmakodynamik

Experimentelle Daten liegen bislang nur unzureichend vor. Die anticholinerge Wirkung vieler TZA kann zu einer neuroadaptiven Gegenregulation führen, wodurch die acetylcholinerge Neurotransmission erhöht ist und nach Absetzen der TZA zu überschießenden cholinergen Symptomen führt (2). Klinisch entspricht ein Hauptteil der Symptome des ADS dem Bild eines Hyperserotonismus (e35), insbesondere bei SSRI (6) (Tabelle 2), der zumindest teilweise durch besondere Wirkungen der Antidepressiva auf Serotonintransporter erklärt werden kann. Denn verschiedene Antidepressiva blockieren nicht nur die Serotonin- und Noradrenalin-Transporter, sondern führen bei chronischer Einnahme zu einer Reduktion (und nicht etwa zu gegenregulatorischer Erhöhung) dieser Transporter (e36–e38), was möglicherweise die nach Absetzen persistierende serotonerge Überfunktion be-

KASTEN 2

Machen Antidepressiva abhängig?

Seit langem besteht Diskussion darüber, ob die durch das Absetzen der Antidepressiva verursachten Entzugssymptome eine Abhängigkeit anzeigen (e48, e49). Eine Abhängigkeit von einer Substanz, sei es von Drogen, Alkohol oder von Medikamenten, ist laut ICD-10 gegeben, wenn mindestens drei von sechs Kriterien (Toleranzentwicklung, Entzugssymptomatik, starker Konsumwunsch, Kontrollminderung, Vernachlässigung anderer Interessen und anhaltender Substanzgebrauch trotz schädlicher Folgen) erfüllt sind (e50). Entzugssymptome und Toleranzentwicklungen werden als Folge einer gegenregulatorischen Neuroadaptation verstanden, die im Sinne der Erhaltung der Homöostase den Substanzwirkungen entgegengesetzt sind (40). Hierdurch kann es einerseits dazu kommen, dass der ursprüngliche Medikamenteneffekt verloren geht. Für Antidepressiva ist beschrieben, dass nach dem Absetzen das erneute Ansetzen nicht mehr die ursprüngliche Wirkung erzielt, was als Toleranzentwicklung verstanden werden kann (e51, e52). Andererseits führt das plötzliche Absetzen der Substanz zu Entzugssymptomen, weil das neu etablierte Gleichgewicht durch Wegfall des Substanzkonsums gestört wird. Entzugssymptome sind kein Ausdruck einer auftretenden Begierde nach der abgesetzten Substanz, sie treten vielmehr als Folge vorausgegangener Adaption bei vielen zentral oder peripher wirksamen Medikamenten auf, zum Beispiel bei β -Blockern oder Acetylsalicylsäure (e53–e55). Eine Toleranzentwicklung und Entzugssymptomatik ist daher nicht spezifisch für Drogenwirkungen und reicht – auch bei sehr langdauerndem Verlauf (e48) – nicht aus, um eine Abhängigkeitserkrankung zu diagnostizieren.

Antidepressiva verursachen anders als Drogen kein unkontrolliertes Verlangen, die Substanz einzunehmen, keinen Kontrollverlust und keine Einengung des Verhaltens oder der Interessen auf den Konsum von Antidepressiva (40). Ein anhaltender Substanzgebrauch trotz schädlicher Folgen wird nicht beschrieben. Lediglich für den MAO-Hemmer Tranylcypromin sind Einzelfälle eigenmächtiger Dosissteigerung beschrieben (e56, e57), was an der speziellen pharmakologischen Wirkung auf die dopaminerge Neurotransmission liegen kann (e58, e59).

dingt (die Transporter verringern die Serotoninkonzentration im synaptischen Spalt). Eine Normalisierung der Transporterdichte fand in Tierstudien nur verzögert statt (e39). Zudem zeigte sich ein hyperreagibles serotonerges System in Tierstudien nach Absetzen von SSRI (e40). Grundsätzlich scheint zu gelten: Je stärker und direkter ein Antidepressivum in das Gleichgewicht des Neurotransmittersystems eingreift, desto stärker die Ausprägung von Entzugs- und Rebound-Symptomen.

Pharmakokinetik

Innerhalb der Wirkstoffklassen zeigt sich eine Korrelation zwischen Plasma-Eliminationszeit der Präparate und Ausmaß und Eintrittszeitpunkt eines ADS (7, 8). So haben Antidepressiva mit kurzer Halbwertszeit ein höheres Risiko für die Entwicklung und für eine stärkere Ausprägung von Absetzsymptomen (*eTabelle 2*). Entsprechend dürfte auch für Rapidmetabolizer ein erhöhtes Risiko für ein ADS gelten (29). In etwa drei bis fünf Halbwertszeiten nach Absetzen des Antidepressivums scheinen sich Absetzsymptome einzustellen (e41). Ein Anstieg des Risikos für ein ADS mit höherer Dosierung scheint nur für Hochdosisbereiche zu gelten (Duloxetine 120 mg/d; Escitalopram 20 mg/d) (e9, e31, 10).

Diskussion**Differenzialdiagnostische Abgrenzung**

Entscheidend ist die Abgrenzung eines ADS zum (Wieder-)Auftreten der psychiatrischen Grunderkrankung. Es gibt große Überschneidungen in der Symptomatik

zwischen dem ADS und einer depressiven Episode oder Angsterkrankung, aber auch einer (hypo-)manischen Episode (*Tabelle 2*). Eine Fehlinterpretation der Symptomatik kann unnötige und potenziell schädliche Medikation zur Folge haben (beispielsweise bei Verknennung als manische Episode mit konsekutiver Fehldiagnose einer bipolar affektiven Erkrankung). Ebenso kann bei Umsetzen ein ADS des abgesetzten Antidepressivums fälschlicherweise als unerwünschte Arzneimittelwirkung des neuen Präparats verkannt werden. Hilfskriterium bei der Unterscheidung kann der zeitliche Verlauf sein, der beim ADS in der Regel durch frühes Einsetzen, Fluktuationen und eher Kurzlebigkeit gekennzeichnet ist (29). Am wahrscheinlichsten ist ein Auftreten in der ersten Woche nach Absetzen mit Rückbildung in der zweiten Woche (11). Zur Differenzierung herangezogen werden kann, dass ein ADS in der Regel stärker und spezifischer von einer somatischen Symptomatik bestimmt wird, mit depressionsuntypischen Symptomen wie Schwindel, Übelkeit, Sensibilitätsstörungen und Grippe-Symptomen (7). Ebenso deuten spezifische Schlafstörungen, wie exzessives Träumen und Alpträume, eher auf ein ADS hin (29, e35).

Behandlung und Prävention

Der wichtigste therapeutische Ansatz beim ADS dürfte in der Prävention liegen. Da die Symptomatik in der überwiegenden Zahl der Fälle mild und selbstlimitierend ist, kann oft eine umfassende Aufklärung des Patienten ausreichen; gegebenenfalls kann symptomatisch behandelt werden mit Hypnotika oder antimuskarinen Substanzen bei TZA mit cholinergem

Kernaussagen

- Antidepressiva sind mit Absetzphänomenen verbunden. Ein hohes Risiko gilt für MAO-Inhibitoren, trizyklische Antidepressiva, Paroxetin und Venlafaxin.
- Außer Fluoxetin und Agomelatin sollten Antidepressiva nach Möglichkeit über mehr als vier Wochen ausgeschlichen werden.
- Patienten sollten vor Beginn der Behandlung über Rebound-Phänomene und Entzugssyndrome aufgeklärt werden.
- Die Evidenzlage zu Rebound-Phänomenen ist aktuell unzureichend, obwohl dieses Risiko entscheidend für die Indikation zu einer antidepressiven Medikation ist.

Rebound (30). Bei schweren Verläufen kann das Antidepressivum wieder angesetzt werden, was in der Regel innerhalb von 24 Stunden zu einer vollständigen Symptomremission führt (e42, e43). Dies gilt auch für extrapyramidale Symptome und paradoxe Aktivierungen/Manien. Anschließend kann ein langsames Ausschleichen erfolgen. Wenngleich sich das Risiko eines ADS durch Ausschleichen des Antidepressivums nicht vollständig ausschließen lässt, scheint sich das Ausmaß zu verringern (15). Zeiträume von zwei Wochen sind zu kurz (15, 25), in der S3-Leitlinie wird eine Reduktion über mindestens vier Wochen empfohlen (3). Ergebnisse aus der Narkolepsie-Forschung legen sogar Mindestzeiträume von drei Monaten nahe (e44). Behandelnde Ärzte sollten hier präparatabhängig entscheiden und insbesondere bei höheren Ausgangsdosierungen und risikoreichen Präparaten (Tabelle 3) über längere Zeiträume ausschleichen. In Fallberichten hat sich Fluoxetin als „Rescue“-Substanz bei anderen SSRI (e45, e46) und Venlafaxin (e47) bewährt. Es kann bei Auftreten eines ADS anstelle des abgesetzten Antidepressivums angesetzt und dann vermutlich nach einigen Wochen abrupt abgesetzt werden.

Rebound-Risiko

Schwerwiegend sind die Hinweise auf Rebound-Phänomene nach Absetzen, die allerdings klinisch oft nur schwer zu unterscheiden sind von einem Wiederauftreten der Grunderkrankung, da auch diese sich im natürlichen Verlauf in Symptomatik und Schweregrad ändern kann. So sind depressive Syndrome häufig mit Angststörungen kombiniert und manische Episoden bipolarer Erkrankungen treten oft verspätet auf nach ursprünglich unipolar erscheinenden Depressionen (31–33).

Die Sorge, dass die einmal begonnene Einnahme eines Antidepressivums aufgrund der Gefahr eines prompten, schweren und in Einzelfällen womöglich behandlungsresistenten (34–36) Rezidivs nicht mehr beendet werden kann, sollte gerade bei leichten bis mittelschweren Depressionen zur Vorsicht bezüglich des Beginns der Einnahme eines Antidepressivums mahnen, zumal hier Antidepressiva der Einnahme von Placebo kaum überlegen sind (37–39).

Den Bezug zum Abhängigkeitsbegriff diskutieren wir in *Kasten 2*.

Zusammenfassung

Mittlerweile liegt eine robuste Anzahl an teilweise qualitativ hochwertigen Studien zum ADS vor. Die Verläufe sind in der Regel mild und selbstlimitierend. Ein höheres Risiko gilt für MAO-I, trizyklische Antidepressiva, Paroxetin und Venlafaxin. Außer bei Fluoxetin und Agomelatin ist bei allen Antidepressiva ein langsames Ausschleichen zur Vermeidung eines ADS sinnvoll. Rebound-Phänomene sind noch unzureichend beforscht. Patienten sollten bereits zu Beginn einer Behandlung mit Antidepressiva über die Risiken von Absetz- und möglichen Rebound-Phänomenen aufgeklärt werden.

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Manuskriptdaten

eingereicht: 31. 10. 2018, revidierte Fassung angenommen: 14. 3. 2019

Literatur

1. Schwabe U, Ludwig WD: Arzneiverordnungen 2017 im Überblick. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig WD, Klauber J, eds.: Arzneiverordnungs-Report 2018. Berlin, Heidelberg: Springer 2018; 3–26.
2. Dilsaver SC, Greden JF: Antidepressant withdrawal phenomena. *Biol Psychiatry* 1984; 19: 237–56.
3. DGPPN, BÄK, KBV, AWMF: für die Leitliniengruppe Unipolare Depression. S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression-Langfassung. AWMF-Register Nr nvl-005 www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/nvl-005.html (last accessed on 27 December 2017).
4. Baldwin DS, Cooper JA, Huusom AK, Hindmarch I: A double-blind, randomized, parallel-group, flexible-dose study to evaluate the tolerability, efficacy and effects of treatment discontinuation with escitalopram and paroxetine in patients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2006; 21: 159–69.
5. 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.
6. Chouinard G, Chouinard VA: New classification of selective serotonin reuptake inhibitor withdrawal. *Psychother Psychosom* 2015; 84: 63–71.
7. Michelson D, Amsterdam J, Apter J, et al.: Hormonal markers of stress response following interruption of selective serotonin reuptake inhibitor treatment. *Psychoneuroendocrinology* 2000; 25: 169–77.
8. Zajecka J, Fawcett J, Amsterdam J, et al.: Safety of abrupt discontinuation of fluoxetine: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18: 193–7.
9. Allgulander C, Florea I, Huusom AK: Prevention of relapse in generalized anxiety disorder by escitalopram treatment. *Int J Neuropsychopharmacol* 2006; 9: 495–505.
10. Markowitz JS, DeVane CL, Liston HL, Montgomery SA: An assessment of selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation symptoms with citalopram. *Int Clin Psychopharmacol* 2000; 15: 329–33.

11. Montgomery SA, Nil R, Dürr-Pal N, Loft H, Boulenger JP: A 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled study of escitalopram for the prevention of generalized social anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 1270–8.
12. Kaufman MJ, Henry ME, Frederick B, et al.: Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome is associated with a rostral anterior cingulate choline metabolite decrease: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 534–9.
13. Montgomery SA, Huusom AK, Bothmer J: A randomised study comparing escitalopram with venlafaxine XR in primary care patients with major depressive disorder. *Neuropsychobiology* 2004; 50: 57–64.
14. GlaxoSmithKline: A double-blind comparative study of withdrawal effects following abrupt discontinuation of treatment with paroxetine in low or high dose or imipramine. GSK – Clinical Study Register 1992; www.gsk-clinicalstudyregister.com (last accessed on 27 December 2017).
15. Ninan PT, Musgnung J, Messig M, Buckley G, Guico-Pabia CJ, Ramey TS: Incidence and timing of taper/posttherapy-emergent adverse events following discontinuation of desvenlafaxine 50 mg/d in patients with major depressive disorder. *Prim Care Companion CNS Disord* 2015; 17.
16. Saxe PA, Arnold LM, Palmer RH, Gendreau RM, Chen W: Short-term (2-week) effects of discontinuing milnacipran in patients with fibromyalgia. *Curr Med Res Opin* 2012; 28: 815–21.
17. Giller E, Bialos D, Harkness L, Jatlow P, Waldo M: Long-term amitriptyline in chronic depression. *Hillside J Clin Psychiatry* 1985; 7: 16–33.
18. Charney DS, Heninger GR, Sternberg DE, Landis H: Abrupt discontinuation of tricyclic antidepressant drugs: evidence for noradrenergic hyperactivity. *Br J Psychiatry* 1982; 141: 377–86.
19. Gahr M, Schonfeldt-Lecuona C, Kolle MA, Freudenmann RW: Withdrawal and discontinuation phenomena associated with tranylcypromine: a systematic review. *Pharmacopsychiatry* 2013; 46: 123–9.
20. Goodwin GM, Emsley R, Rembry S, Rouillon F: Agomelatine prevents relapse in patients with major depressive disorder without evidence of a discontinuation syndrome: a 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 1128–37.
21. Stein DJ, Ahokas A, Albarran C, Olivier V, Allgulander C: Agomelatine prevents relapse in generalized anxiety disorder: a 6-month randomized, double-blind, placebo-controlled discontinuation study. *J Clin Psychiatry* 2012; 73: 1002–8.
22. Montgomery SA, Kennedy SH, Burrows GD, Lejoyeux M, Hindmarch I: Absence of discontinuation symptoms with agomelatine and occurrence of discontinuation symptoms with paroxetine: a randomized, double-blind, placebo-controlled discontinuation study. *Int Clin Psychopharmacol* 2004; 19: 271–80.
23. Davies J, Read J: A systematic review into the incidence, severity and duration of antidepressant withdrawal effects: Are guidelines evidence-based? *Addict Behav* 2018; pii: S0306–4603(18)30834–7.
24. Khan A, Musgnung J, Ramey T, Messig M, Buckley G, Ninan PT: Abrupt discontinuation compared with a 1-week taper regimen in depressed outpatients treated for 24 weeks with desvenlafaxine 50 mg/d. *J Clin Psychopharmacol* 2014; 34: 365–8.
25. 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.
26. Ellison JM: SSRI withdrawal buzz. *J Clin Psychiatry* 1994; 55: 544–5.
27. Fava GA, Bernardi M, Tomba E, Rafanelli C: Effects of gradual discontinuation of selective serotonin reuptake inhibitors in panic disorder with agoraphobia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007; 10: 835–8.
28. Andrews PW, Kornstein SG, Halberstadt LJ, Gardner CO, Neale MC: Blue again: perturbational effects of antidepressants suggest monoaminergic homeostasis in major depression. *Front Psychol* 2011; 2: 159.
29. Harvey BH, Slabbert FN: New insights on the antidepressant discontinuation syndrome. *Hum Psychopharmacol* 2014; 29: 503–16.
30. Dilsaver SC, Feinberg M, Greden JF: Antidepressant withdrawal symptoms treated with anticholinergic agents. *Am J Psychiatry* 1983; 140: 249–51.
31. Beesdo K, Bittner A, Pine DS, et al.: Incidence of social anxiety disorder and the consistent risk for secondary depression in the first three decades of life. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64: 903–12.
32. Wittchen HU, Beesdo K, Bittner A, Goodwin RD: Depressive episodes—evidence for a causal role of primary anxiety disorders? *Eur Psychiatry* 2003; 18: 384–93.
33. Boschloo L, Spijker AT, Hoencamp E, et al.: Predictors of the onset of manic symptoms and a (hypo) manic episode in patients with major depressive disorder. *PLoS One* 2014; 9: e106871.
34. Fava M, Schmidt ME, Zhang S, Gonzales J, Raute NJ, Judge R: Treatment approaches to major depressive disorder relapse. Part 2: reinitiation of antidepressant treatment. *Psychother Psychosom* 2002; 71: 195–9.
35. Fava GA, Rafanelli C, Grandi S, Canestrari R, Morphy MA: Six-year outcome for cognitive behavioral treatment of residual symptoms in major depression. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 1443–5.
36. Fava M, Detke MJ, Balestrieri M, Wang F, Raskin J, Perahia D: Management of depression relapse: re-initiation of duloxetine treatment or dose increase. *J Psychiatr Res* 2006; 40: 328–36.
37. Fournier JC, DeRubeis RJ, Hollon SD, et al.: Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis. *JAMA* 2010; 303: 47–53.
38. Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, Johnson BT: Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med* 2008; 5: e45.
39. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al.: Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2018; 391: 1357–66.
40. Heinz A, Daedelow L, Wackerhagen C, Di Chiara G: Addiction theory matters—why there is no dependence on caffeine or antidepressant medication. *Addict Biol* 2019: (in press).

Anschrift für die Verfasser

Dr. med. Jonathan Henssler
 Psychiatrische Universitätsklinik der Charité im St. Hedwig-Krankenhaus
 Große Hamburger Straße 5–11, 10115 Berlin
 jonathan.henssler@charite.de

Zitierweise

Henssler J, Heinz A, Brandt L, Bschor T: Antidepressant withdrawal and rebound phenomena—a systematic review. *Dtsch Arztebl Int* 2019; 116: 355–61. DOI: 10.3238/arztebl.2019.0355

► Die englische Version des Artikels ist online abrufbar unter:
www.aerzteblatt-international.de

Zusatzmaterial

Mit „e“ gekennzeichnete Literatur:
www.aerzteblatt.de/lit2019 oder über QR-Code

eKasten, eGrafik, eTabellen:
www.aerzteblatt.de/19m0355 oder über QR-Code



Die Reichweite des Deutschen Ärzteblattes

- Das Deutsche Ärzteblatt ist mit einer Auflage von mehr als 350 000 Exemplaren die mit Abstand größte medizinische Zeitschrift in Deutschland.
- Einen cme-Artikel im Deutschen Ärzteblatt bearbeiten im Durchschnitt mehr als 24 000 Teilnehmer.
- Der wissenschaftliche Teil des Deutschen Ärzteblattes wird auch in der meinungsführenden Publikumspresse mehr als andere deutschsprachige medizinische Journale als wichtige Quelle wahrgenommen.

Zusatzmaterial zu:

Absetz- und Rebound-Phänomene bei Antidepressiva

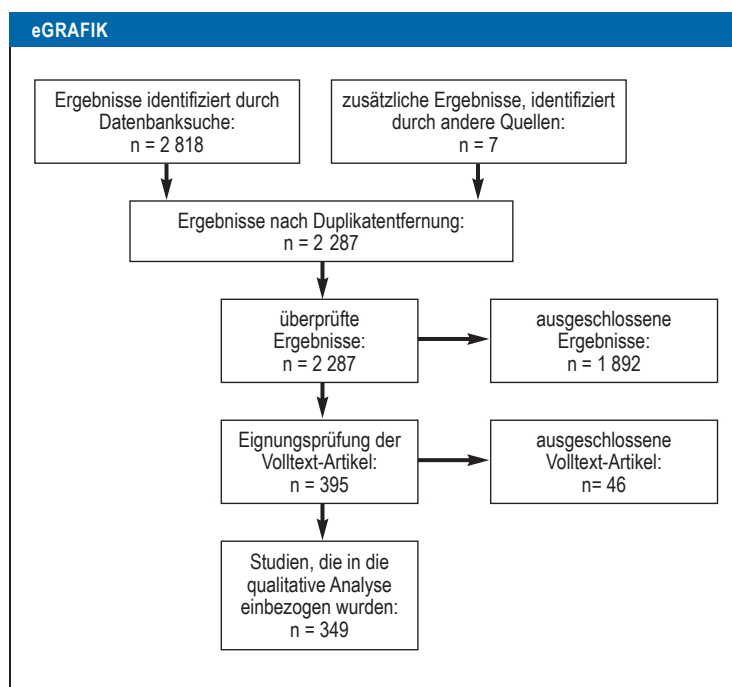
Jonathan Henssler, Andreas Heinz, Lasse Brandt, Tom Bschor

Dtsch Arztebl Int 2019; 116: 355–61. DOI: 10.3238/arztebl.2019.0355

eLiteratur

- e1. Kramer JC, Klein DF, Fink M: Withdrawal symptoms following discontinuation of imipramine therapy. *Am J Psychiatry* 1961; 118: 549–50.
- e2. Hotopf M, Hardy R, Lewis G: Discontinuation rates of SSRIs and tricyclic antidepressants: a meta-analysis and investigation of heterogeneity. *Br J Psychiatry* 1997; 170: 120–7.
- e3. Van Geffen EC, Brugman M, Van Hulst R, Bouvy ML, Egberts AC, Heerdink ER: Patients' concerns about and problems experienced with discontinuation of antidepressants. *Int J Pharm Pract* 2007; 15: 291–3.
- e4. 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.
- e5. Berber MJ: FINISH: remembering the discontinuation syndrome. Flu-like symptoms, Insomnia, Nausea, Imbalance, Sensory disturbances, and Hyperarousal (anxiety/agitation). *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 255.
- e6. Hartford J, Kornstein S, Liebowitz M, et al.: Duloxetine as an SNRI treatment for generalized anxiety disorder: results from a placebo and active-controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol* 2007; 22: 167–74.
- e7. Montgomery SA, Andersen HF: Escitalopram versus venlafaxine XR in the treatment of depression. *Int Clin Psychopharmacol* 2006; 21: 297–309.
- e8. Sir A, D'Souza RF, Uguz S, et al.: Randomized trial of sertraline versus venlafaxine XR in major depression: efficacy and discontinuation symptoms. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 1312–20.
- e9. 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.
- e10. Vandel P, Sechter D, Weiller E, et al.: Posttreatment emergent adverse events in depressed patients following treatment with milnacipran and paroxetine. *Hum Psychopharmacol* 2004; 19: 585–6.
- e11. McGrath PJ, Stewart JW, Tricamo E, Nunes EN, Quitkin FM: Paradoxical mood shifts to euthymia or hypomania upon withdrawal of antidepressant agents. *J Clin Psychopharmacol* 1993; 13: 224–5.
- e12. Tyrer P: Clinical effects of abrupt withdrawal from tri-cyclic antidepressants and monoamine oxidase inhibitors after long-term treatment. *J Affect Disord* 1984; 6: 1–7.
- e13. MacCall C, Callender J: Mirtazapine withdrawal causing hypomania. *Br J Psychiatry* 1999; 175: 390.
- e14. Fauchere PA: Recurrent, persisting panic attacks after sudden discontinuation of mirtazapine treatment: a case report. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2004; 8: 127–9.
- e15. Berigan TR: Bupropion-associated withdrawal symptoms revisited: a case report. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2002; 4: 78.
- e16. Mirin SM, Schatzberg AF, Creasey DE: Hypomania and mania after withdrawal of tricyclic antidepressants. *Am J Psychiatry* 1981; 138: 87–9.
- e17. Rothschild AJ: Mania after withdrawal of isocarboxazid. *J Clin Psychopharmacol* 1985; 5: 340–2.
- e18. Bloch M, Stager SV, Braun AR, Rubinow DR: Severe psychiatric symptoms associated with paroxetine withdrawal. *Lancet* 1995; 346: 57.
- e19. Stoukides JA, Stoukides CA: Extrapyramidal symptoms upon discontinuation of fluoxetine. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 1263.
- e20. Sathananthan GL, Gershon S: Imipramine withdrawal: an Akathisia like syndrome. *Am J Psychiatry* 1973; 130: 1286–7.
- e21. Goldstein TR, Frye MA, Denicoff KD, et al.: Antidepressant discontinuation-related mania: critical prospective observation and theoretical implications in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 563–7.
- e22. Wolfe RM: Antidepressant withdrawal reactions. *Am Fam Physician* 1997; 56: 455–62.
- e23. Reeves RR, Mack JE, Beddingfield JJ: Shock-like sensations during venlafaxine withdrawal. *Pharmacotherapy* 2003; 23: 678–81.
- e24. Cosci F, Chouinard G, Chouinard V-A, Fava GA: The diagnostic clinical interview for drug withdrawal 1 (DID-W1)—new symptoms of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) or serotonin Norepinephrine reuptake inhibitors (SNRI): inter-rater reliability. *Riv Psichiatr* 2018; 53: 95–9.
- e25. Bhanji NH, Chouinard G, Kolivakis T, Margolese HC: Persistent tardive rebound panic disorder, rebound anxiety and insomnia following paroxetine withdrawal: a review of rebound-withdrawal phenomena. *Can J Clin Pharmacol* 2006; 13: e69–74.
- e26. Belaise C, Gatti A, Chouinard VA, Chouinard G: Persistent post-withdrawal disorders induced by paroxetine, a selective serotonin reuptake inhibitor, and treated with specific cognitive behavioral therapy. *Psychother Psychosom* 2014; 83: 247–8.
- e27. Belaise C, Gatti A, Chouinard VA, Chouinard G: Patient online report of selective serotonin reuptake inhibitor-induced persistent postwithdrawal anxiety and mood disorders. *Psychother Psychosom* 2012; 81: 386–8.
- e28. El-Mallakh RS, Briscoe B: Studies of long-term use of antidepressants. *CNS Drugs* 2012; 26: 97–109.
- e29. Viguera AC, Baldessarini RJ, Friedberg J: Discontinuing antidepressant treatment in major depression. *Harv Rev Psychiatry* 1998; 5: 293–306.
- e30. Hohagen F, Montero RF, Weiss E, et al.: Treatment of primary insomnia with trimipramine: an alternative to benzodiazepine hypnotics? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1994; 244: 65–72.
- e31. Baldwin DS, Montgomery SA, Nil R, Lader M: Discontinuation symptoms in depression and anxiety disorders. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007; 10: 73–84.
- e32. Hindmarch I, Kimber S, Cockle SM: Abrupt and brief discontinuation of antidepressant treatment: effects on cognitive function and psychomotor performance. *Int Clin Psychopharmacol* 2000; 15: 305–18.
- e33. Judge R, Parry MG, Quail D, Jacobson JG: Discontinuation symptoms: comparison of brief interruption in fluoxetine and paroxetine treatment. *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17: 217–25.
- e34. Bogetto F, Bellino S, Revello RB, Patria L: Discontinuation syndrome in dysthymic patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors: a clinical investigation. *CNS Drugs* 2002; 16: 273–83.
- e35. Boyer EW, Shannon M: The serotonin syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352: 1112–20.
- e36. Benmansour S, Altamirano AV, Jones DJ, et al.: Regulation of the norepinephrine transporter by chronic administration of antidepressants. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 313–6.
- e37. Kittler K, Lau T, Schloss P: Antagonists and substrates differentially regulate serotonin transporter cell surface expression in serotonergic neurons. *Eur J Pharmacol* 2010; 629: 63–7.
- e38. Mirza NR, Nielsen EØ, Troelsen KB: Serotonin transporter density and anxiolytic-like effects of antidepressants in mice. *Prog Neuro-psychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31: 858–66.
- e39. Benmansour S, Owens WA, Cecchi M, Morilak DA, Frazer A: Serotonin clearance in vivo is altered to a greater extent by antidepressant-induced downregulation of the serotonin transporter than by acute blockade of this transporter. *J Neurosci* 2002; 22: 6766–72.
- e40. Klomp A, Hamelink R, Feenstra M, Denys D, Reneman L: Increased response to a 5-HT challenge after discontinuation of chronic serotonin uptake inhibition in the adult and adolescent rat brain. *PLoS One* 2014; 9: e99873.

- e41. Montgomery D: ECNP consensus meeting March 2000. Guidelines for investigating efficacy in GAD. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002; 12: 81–7.
- e42. Coupland NJ, Bell CJ, Potokar JP: Serotonin reuptake inhibitor withdrawal. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16: 356–62.
- e43. Amsden GW, Georgian F: Orthostatic hypotension induced by sertraline withdrawal. *Pharmacotherapy* 1996; 16: 684–6.
- e44. Phelps J: Tapering antidepressants: is 3 months slow enough? *Med Hypotheses* 2011; 77: 1006–8.
- e45. 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.
- e46. Benazzi F: Fluoxetine for clomipramine withdrawal symptoms. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 661–2.
- e47. Giakas WJ, Davis JM: Intractable withdrawal from venlafaxine treated with fluoxetine. *Psychiatr Ann* 1997; 27: 85–92.
- e48. Voderholzer U: Machen Antidepressiva abhängig?—Pro Psychiatr Prax 2018; 45: 344–5.
- e49. Lichtigfeld FJ, Gillman MA: The possible abuse of and dependence on major tranquilizers and tricyclic antidepressants. *S Afr Med J* 1994; 84: 5–6.
- e50. WHO: International Statistical Classification of Diseases and Related health problems, 10th revision, 5th edition,.: World Health Organization; 2015.
- e51. Fava GA, Offidani E: The mechanisms of tolerance in antidepressant action. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011; 35: 1593–602.
- e52. Bosman RC, Waumans RC, Jacobs GE, et al.: Failure to respond after reinstatement of antidepressant medication: a systematic review. *Psychother Psychosom* 2018; 87: 268–75.
- e53. Reidenberg MM: Drug discontinuation effects are part of the pharmacology of a drug. *J Pharmacol Exp Ther* 2011; 339: 324–8.
- e54. Reid JL, Campbell BC, Hamilton CA: Withdrawal reactions following cessation of central alpha-adrenergic receptor agonists. *Hypertension* 1984; 6: 1171–5.
- e55. O'Brien ET, MacKinnon J: Propranolol and polythiazide in treatment of hypertension. *Br Heart J* 1972; 34: 1042–4.
- e56. Westermeyer J: Addiction to tranylcypromine (Parnate): a case report. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1989; 15: 345–50.
- e57. Griffin N, Draper RJ, Webb MG: Addiction to tranylcypromine. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981; 283: 346.
- e58. Ainsworth K, Smith SE, Zetterström TS, Pei Q, Franklin M, Sharp T: Effect of antidepressant drugs on dopamine D1 and D2 receptor expression and dopamine release in the nucleus accumbens of the rat. *Psychopharmacology (Berl)* 1998; 140: 470–7.
- e59. Heinz AJ, Beck A, Meyer-Lindenberg A, Sterzer P, Heinz A: Cognitive and neurobiological mechanisms of alcohol-related aggression. *Nat Rev Neurosci* 2011; 12: 400–13.
- e60. Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, et al.: Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: update 2017. *Pharmacopsychiatry* 2018; 51: 9–62.



PRISMA-Flow-Chart

eKASTEN

Expliziter Datenbanken-Sucheintrag● **PUBMED**

(antidepress* or agomelatin* or amineptin* or amitriptylin* or amoxapin* or bupropion* or butriptylin* or chlorimipramin* or citalopram* or clomipramin* or desipramin* or desvenlafaxin* or dibenzepin* or dosulepin* or dothiepin* or doxepin* or duloxetine* or escitalopram* or fluoxetine* or fluvoxamin* or imipramin* or isocarboxazid* or lofepramin* or levomilnacipran* or MAOI* or monoamine oxidase inhibitors or maprotilin* or mianserin* or milnacipran* or mirtazapin* or moclobemid* or nefazodon* or nortriptylin* or paroxetin* or phenelzin* or protriptylin* or reboxetin* or selegilin* or sertralin* or setiptilin* or SSRI or SSNRI* or SNRI* or tca or selective serotonin reuptake inhibitors or serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors or tetracyclic* or tianeptin* or tranlycypromin* or trazodon* or trimipramin* or tricyclic* or venlafaxin* or viloxazin* or vortioxetin*) Title/Abstract

AND

(withdraw* or discontinu*) Title OR (withdraw* or discontinu*) Other Term

● **CENTRAL**

(antidepress* or agomelatin* or amineptin* or amitriptylin* or amoxapin* or bupropion* or butriptylin* or chlorimipramin* or citalopram* or clomipramin* or desipramin* or desvenlafaxin* or dibenzepin* or dosulepin* or dothiepin* or doxepin* or duloxetine* or escitalopram* or fluoxetine* or fluvoxamin* or imipramin* or isocarboxazid* or lofepramin* or levomilnacipran* or MAOI* or monoamine oxidase inhibitors or maprotilin* or mianserin* or milnacipran* or mirtazapin* or moclobemid* or nefazodon* or nortriptylin* or paroxetin* or phenelzin* or protriptylin* or reboxetin* or selegilin* or sertralin* or setiptilin* or SSRI or SSNRI* or SNRI* or tca or selective serotonin reuptake inhibitors or serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors or tetracyclic* or tianeptin* or tranlycypromin* or trazodon* or trimipramin* or tricyclic* or venlafaxin* or viloxazin* or vortioxetin*) AND (withdraw* or discontinu*) Record Title OR Keyword

● **EMBASE**

([antidepress* or agomelatin* or amineptin* or amitriptylin* or amoxapin* or bupropion* or butriptylin* or chlorimipramin* or citalopram* or clomipramin* or desipramin* or desvenlafaxin* or dibenzepin* or dosulepin* or dothiepin* or doxepin* or duloxetine* or escitalopram* or fluoxetine* or fluvoxamin* or imipramin* or isocarboxazid* or lofepramin* or levomilnacipran* or MAOI* or monoamine oxidase inhibitors or maprotilin* or mianserin* or milnacipran* or mirtazapin* or moclobemid* or nefazodon* or nortriptylin* or paroxetin* or phenelzin* or protriptylin* or reboxetin* or selegilin* or sertralin* or setiptilin* or SSRI or SSNRI* or SNRI* or tca or selective serotonin reuptake inhibitors or serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors or tetracyclic* or tianeptin* or tranlycypromin* or trazodon* or trimipramin* or tricyclic* or venlafaxin* or viloxazin* or vortioxetin*].ab.)

AND

([withdraw* or discontinu*].ti. OR .kw.)

eTABELLE 1

Methodische Qualität in Bezug auf die Fragestellung (Häufigkeit, Ausprägung und Charakteristik von Absetzphänomenen bei Antidepressiva)

Grad methodischer Qualität/ Evidenzgrad	Spezifika	Stärken/Limitationen
I	Absetzen unter Placebosubstitution im Vergleich zu Fortführen der Medikation, randomisiert, verblindet	geringstes Risiko für Verzerrungen, Beurteilung auch absoluter Häufigkeiten des Auftretens
II	Absetzen eines Präparats im Vergleich zu Absetzen eines anderen Präparats	Vergleich des Risikos für ein ADS verschiedener Präparate untereinander, keine Beurteilung absoluter Häufigkeit bei fehlendem Fortsetzungs-Arm
III	Absetzen unter Placebosubstitution (verblindet für Patienten), keine Kontrollgruppe	fehlende Kontrolle, jedoch niedrigeres Risiko für Verzerrungen durch Verblindung der Patienten
IVa	Kohortenstudien, Fallserien, unverblindet	hohes Risiko für Verzerrungen
IVb	einzelne Fallberichte	höchstes Risiko für Verzerrungen, keine Kausalzusammenhänge beurteilbar

ADS, „antidepressant discontinuation syndrome“

eTABELLE 2

Halbwertszeiten (HWZ) ausgewählter Antidepressiva (e60)

Präparat und aktiver Metabolit	HWZ
selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer	
Citalopram	38–48 h
Escitalopram	27–32 h
Fluoxetin plus N-Methyl-Fluoxetin	4–6 Tage 4–16 Tage
Fluvoxamin	21–43 h
Paroxetin	12–44 h
Sertralin	22–36 h
selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer	
Desvenlafaxin	10–17 h
Duloxetin	9–19 h
Milnacipran	5–8 h
Venlafaxin plus O-Desmethyl-Venlafaxin	14–18 h 10–17 h
trizyklische Antidepressiva	
Amitriptylin plus Nortriptylin	10–28 h 18–44 h
Clomiparmin plus N-Desmethyl-Clomipramin	16–60 h 37–43 h
Doxepin plus N-Desmethyldoxepin	15–20 h
Imipramin plus Desipramin	11–25 h 15–18 h
Trimipramin	23–24 h
MAO-Inhibitoren	
Moclobemid	2–7 h
Tranylcypromin	1–3 h
weitere	
Agomelatin	1–2 h
Bupropion plus Hydroxybupropion	1–15 h 17–47 h
Mirtazapin	20–40 h