

Absetzen von Psychopharmaka

Webinar der Oberberg-Kliniken
Dienstag, 10. Dezember 2024

Prof. Dr. Christopher Baethge
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Universität zu Köln
Deutsches Ärzteblatt & Deutsches Ärzteblatt International

Absetzen von Psychopharmaka

Kern der Arbeitsgruppe:

Dr. Jonathan Henssler, Berlin

Prof. Dr. Tom Bschor, Berlin & Dresden

Prof. Dr. Christopher Baethge, Köln

Erklärung zu Interessenkonflikten:

keine Interessenkonflikte im Sinne des International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE: u.a. keine Kooperationen mit pharmazeutischen Unternehmen

Absetzen von Psychopharmaka

Zwischenüberschriften

Zwei Ansichten von Delft

Warum Meta-Analysen? Und was müssen wir bedenken?

Absetzen von Medikamenten allgemein: zwei Probleme

Das Beispiel Antikonvulsiva/Epilepsie

Allgemeine Regeln

Antidepressiva

Lithium

Antipsychotika

Zusammenfassung

Absetzen von Psychopharmaka

Zwischenüberschriften

Zwei Ansichten von Delft

Warum Meta-Analysen? Und was müssen wir bedenken?

Absetzen von Medikamenten allgemein: zwei Probleme

Das Beispiel Antikonvulsiva/Epilepsie

Allgemeine Regeln

Antidepressiva

Lithium

Antipsychotika

Zusammenfassung



Ansicht von Delft

Jan Vermeer, 1660/61

Mauritshuis, Den Haag

Foto Feb/2023, Amsterdam



Ansicht von Delft

Egbert van der Poel, 1654
National Gallery, London

Absetzen von Psychopharmaka

Zwischenüberschriften

Zwei Ansichten von Delft

Warum Meta-Analysen? Und was müssen wir bedenken?

Absetzen von Medikamenten allgemein: zwei Probleme

Das Beispiel Antikonvulsiva/Epilepsie

Allgemeine Regeln

Antidepressiva

Lithium

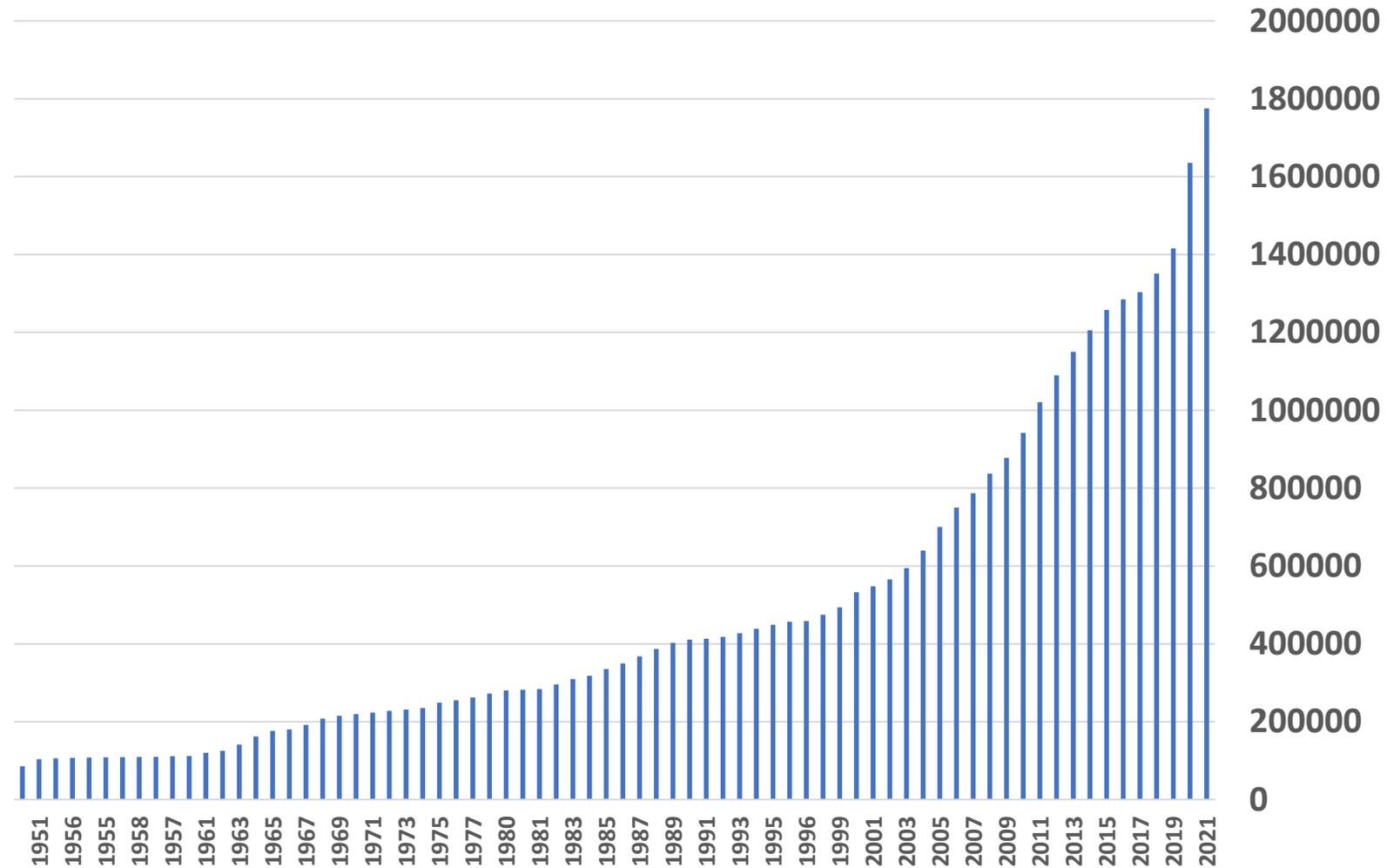
Antipsychotika

Zusammenfassung

Warum überhaupt Meta-Analysen?

Datenreduktion

Jährlich neu indexierte Artikel in Pubmed (Medline) 1950-2021



Quelle: Medline Trend (<http://dan.corlan.net/medline-trend.html>, Abfrage am 11.11.2022)

Warum überhaupt Meta-Analysen?

Datenreduktion

Datenakkumulation:

Erhöhung der Power/seltene Ereignisse

The New England Journal of Medicine

©Copyright, 1988, by the Massachusetts Medical Society

Volume 319

DECEMBER 29, 1988

Number 26

EFFECTS OF ADJUVANT TAMOXIFEN AND OF CYTOTOXIC THERAPY ON MORTALITY IN EARLY BREAST CANCER

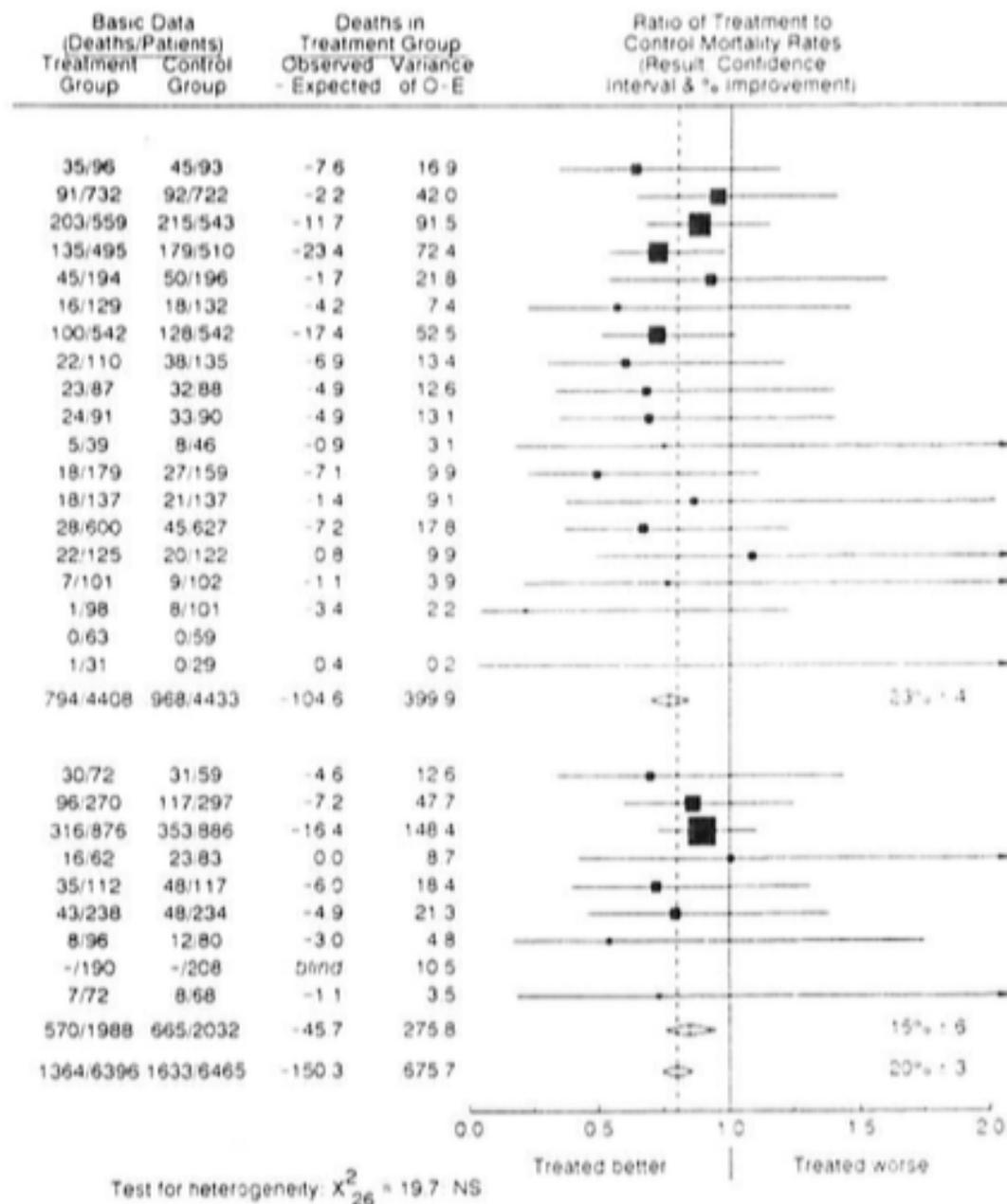
An Overview of 61 Randomized Trials among 28,896 Women

EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP

Abstract We sought information worldwide on mortality according to assigned treatment in all randomized trials that began before 1985 of adjuvant tamoxifen or cytotoxic-

there was a clear reduction in mortality only among women 50 or older, for whom assignment to tamoxifen reduced the annual odds of death during the first five years by

(B) Women aged ≥ 50 years at entry



Suicides and Suicide Attempts during Long-Term Treatment with Antidepressants: A Meta-Analysis of 29 Placebo-Controlled Studies Including 6,934 Patients with Major Depressive Disorder

Cora Braun^a Tom Bschor^{c,d} Jeremy Franklin^b Christopher Baethge^a

^aDepartment of Psychiatry and Psychotherapy and ^bInstitute of Medical Statistics, Informatics and Epidemiology, University of Cologne Medical School, Cologne, ^cDepartment of Psychiatry, Schlosspark Hospital, Berlin, and

^dDepartment of Psychiatry and Psychotherapy, Technical University of Dresden Medical School, Dresden, Germany

Table 1. Incidences and rate ratios of suicide and suicide attempts in long-term randomized trials comparing antidepressants and placebo

	Antidepressant	Rate ratio	Placebo
<i>Suicides</i>			
Incidence per 1,000 patient-years (n = 29 studies)	2.18 [0.87–4.48]		0.43 [0.006–2.41]
Rate ratio (n = 29 studies)	5.03 [0.78–114.1]	p = 0.102	
<i>Suicide attempts</i>			
Incidence per 1,000 patient-years (n = 25 studies)	4.34 [2.31–7.42]		0.48 [0.006–2.67]
Rate ratio (n = 25 studies)	9.02 [1.58–193.6]	p = 0.007	

Values in square brackets are 95% CI. Rate ratios are calculated from incidence rates (conditional maximum likelihood estimate), two-sided p values (mid-p exact).

Cora Braun, Tom Bschor, Jeremy Franklin, Christopher Baethge. Suicides and Suicide Attempts during Long-term Treatment with Antidepressants: A Meta-Analysis of 29 Placebo-controlled Studies Including 6934 Patients with Major Depressive Disorder. *Psychotherapy and Psychosomatics* 2016; 85: 171-179

Meta-Analysen in der Psychiatrie

Quantifizierung in der Psychiatrie

Phänomene werden zunehmend als quantifizierbar eingeschätzt

Teil des zeittypischen Trends der Quantifizierung

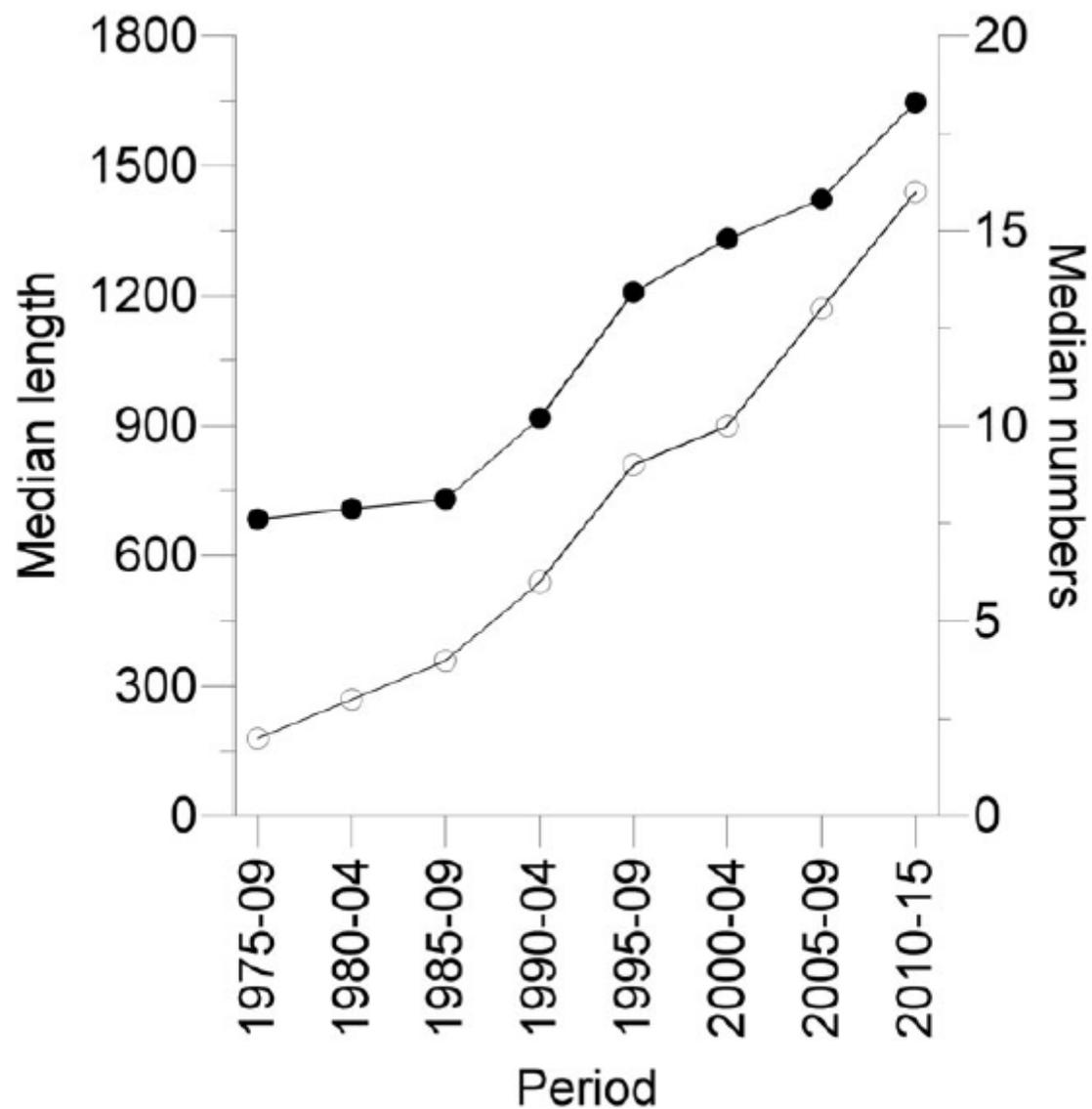


FIGURE 1 Median abstract length (dots) and use of numbers per abstract (median) (circles) by calendar periods (not by year) in 15 high-level psychiatric journals

Baethge C, Deckert M, Stang A. Tracing Scientific Reasoning in Psychiatry: Reporting of Statistical Inference in Abstracts of Top-Journals 1975-2015. *Int J Methods Psychiatr Res* 2018; e1735. <https://doi.org/10.1002/mpr.1735>

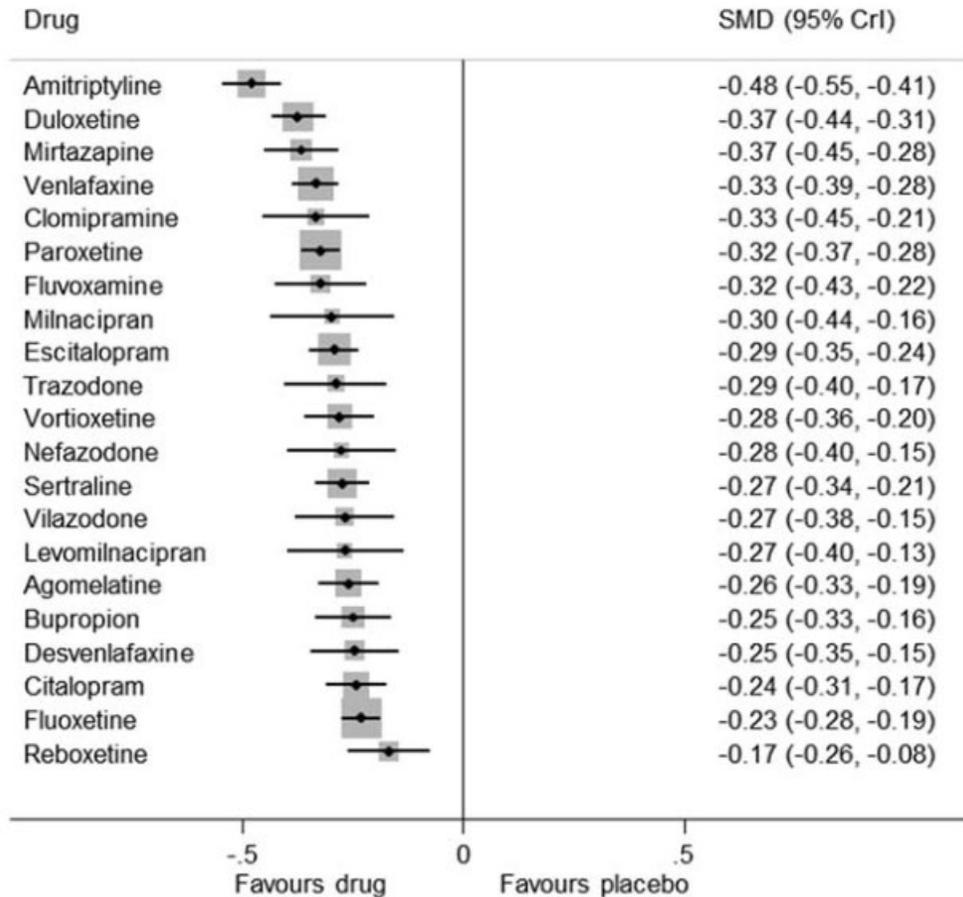
Meta-Analysen in der Psychiatrie : Was müssen wir bedenken?

Quantifizierung in der Psychiatrie

Achtung: Keine Quantifizierung ohne doppelte Vereinfachung

- a) Reduktion depressiven Erlebens auf Zahlenwerte, etwa HAM-D-Score
- b) Vereinfachung einer großen Zahl von Werten auf einen charakteristischen Wert

Efficacy continuous



“The random-effects summary SMD for all antidepressants was 0.30 (95% CrI 0.26–0.34; $p < 0.0001$;“

Cipriani A, Furukawa T 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

Absetzen von Psychopharmaka

Zwischenüberschriften

Zwei Ansichten von Delft

Warum Meta-Analysen? Und was müssen wir bedenken?

Absetzen von Medikamenten allgemein: zwei Probleme

Das Beispiel Antikonvulsiva/Epilepsie

Allgemeine Regeln

Antidepressiva

Lithium

Antipsychotika

Zusammenfassung

Absetzen von Psychopharmaka

Absetzen von Medikamenten allgemein: zwei Probleme

1. **Absetzphänomene im engeren Sinne: *Absetzsymptome, Entzugssymptome***
2. **Wiederkehrende Symptomatik: *Rebound***

Arzneitherapie

Ansetzen und Behandlung

- erwünschte Hauptwirkung
- Nebenwirkungen
- unerwünschte Arzneimittelwirkungen
- Intoxikationssymptome

Absetzen

- Entzugssymptome
- Wiederkehr der Krankheit
- Rebound

Absetzen von Psychopharmaka

Absetzen von Medikamenten allgemein

1. **Beta-Blocker**
2. **Kortikosteroide**
3. **Protonenpumpenhemmer**

Absetzen von Psychopharmaka

Zwischenüberschriften

Zwei Ansichten von Delft

Warum Meta-Analysen? Und was müssen wir bedenken?

Absetzen von Medikamenten allgemein: zwei Probleme

Das Beispiel Antikonvulsiva/Epilepsie

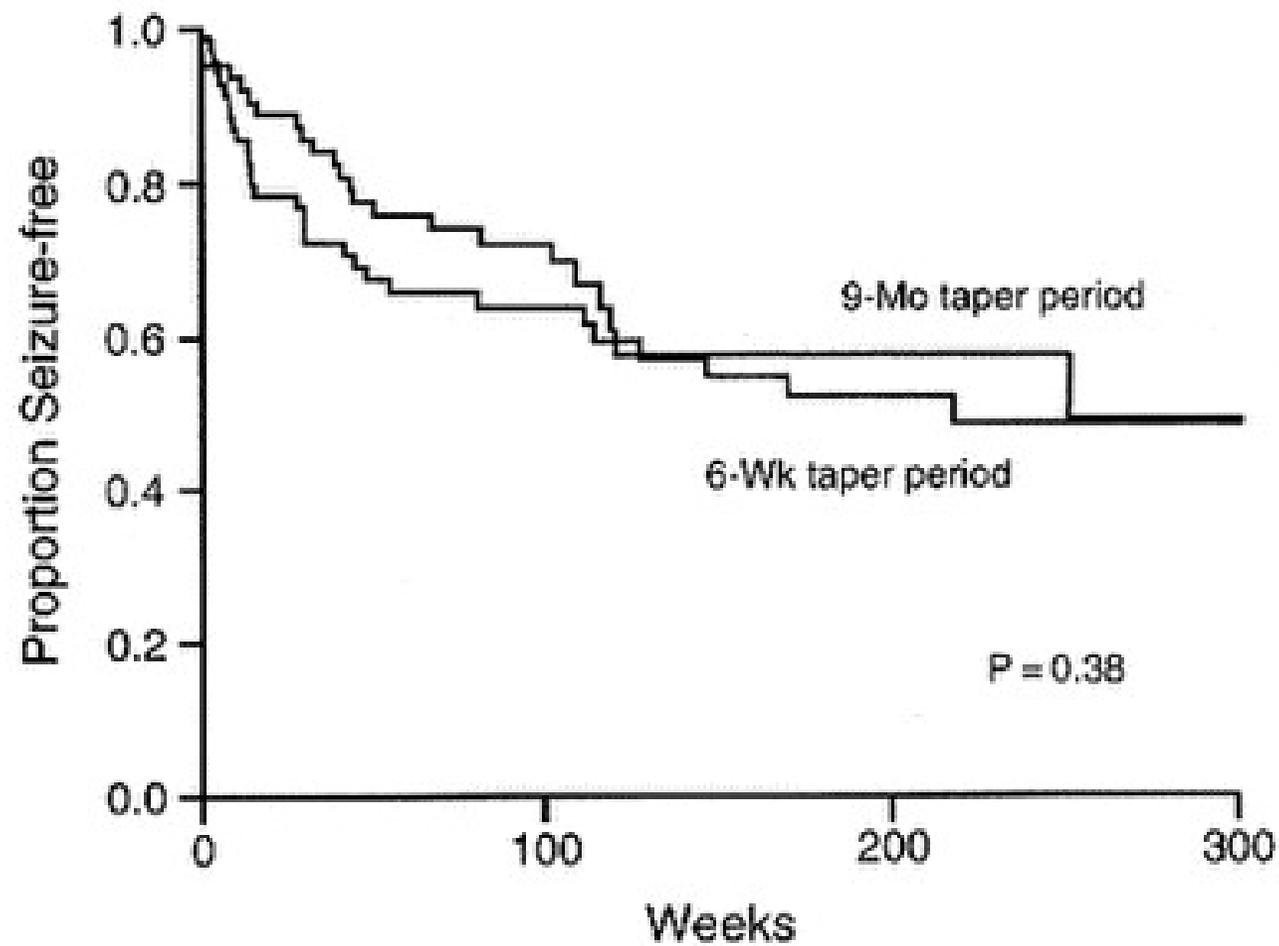
Allgemeine Regeln

Antidepressiva

Lithium

Antipsychotika

Zusammenfassung



	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4	Year 5
6-Wk taper period	40	30	24	18	10
9-Mo taper period	44	29	14	8	6

Tennison M et al. Discontinuing Antiepileptic Drugs in Children with Epilepsy: A Comparison of a six-week and a nine-month taper period. *New England Journal of Medicine* 1994; 330: 1407

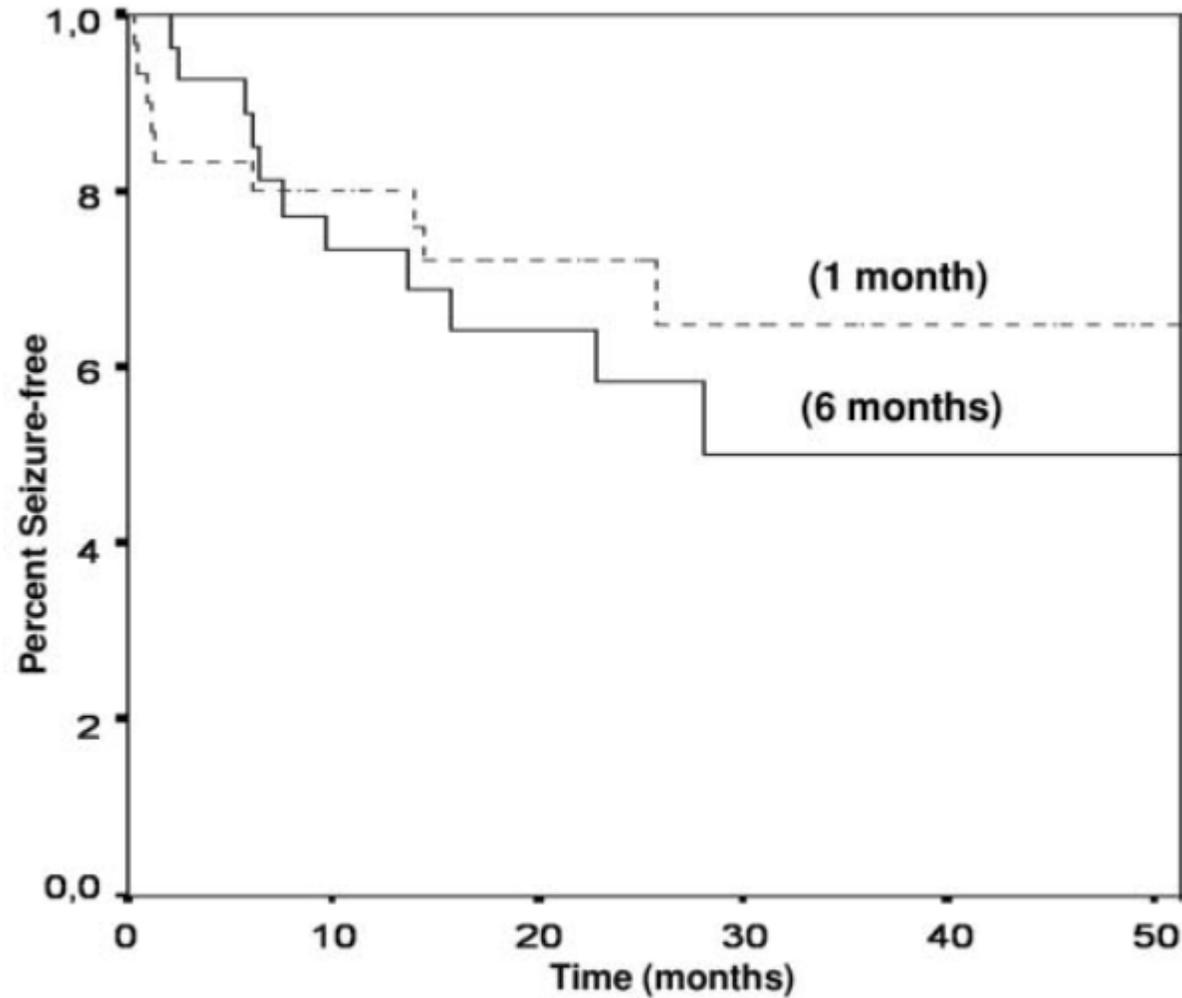
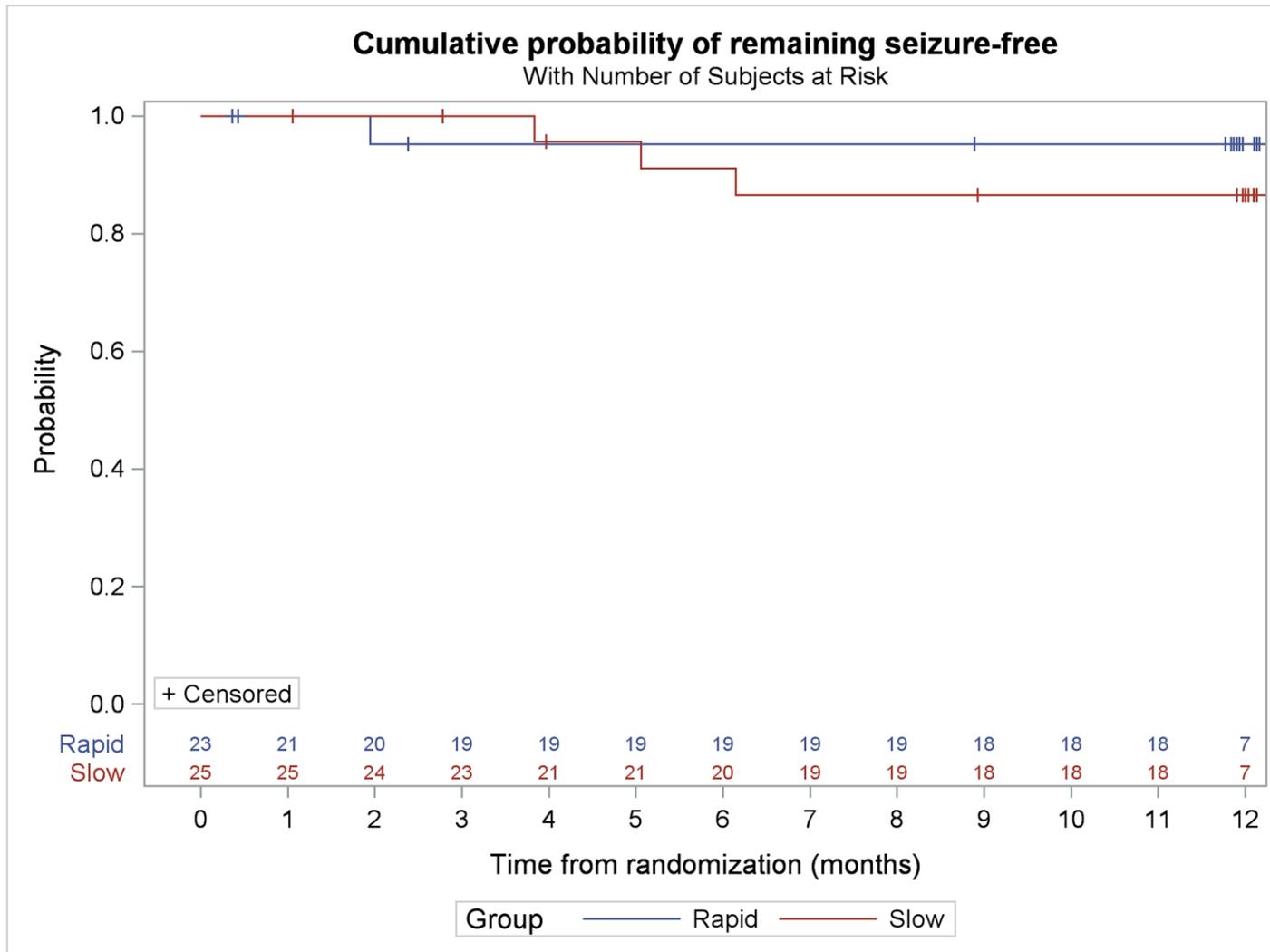


Figure 1. Seizure-free curve plot of the 57 patients over the period of 54 months of follow-up, showing the percentage of patients who remained seizure free as a function of time.

Serra JG et al.. Antiepileptic Drug Withdrawal in Childhood: Does the Duration of Tapering Off Matter for Seizure Recurrence? *Journal of Child Neurology* 2005; 20: 624

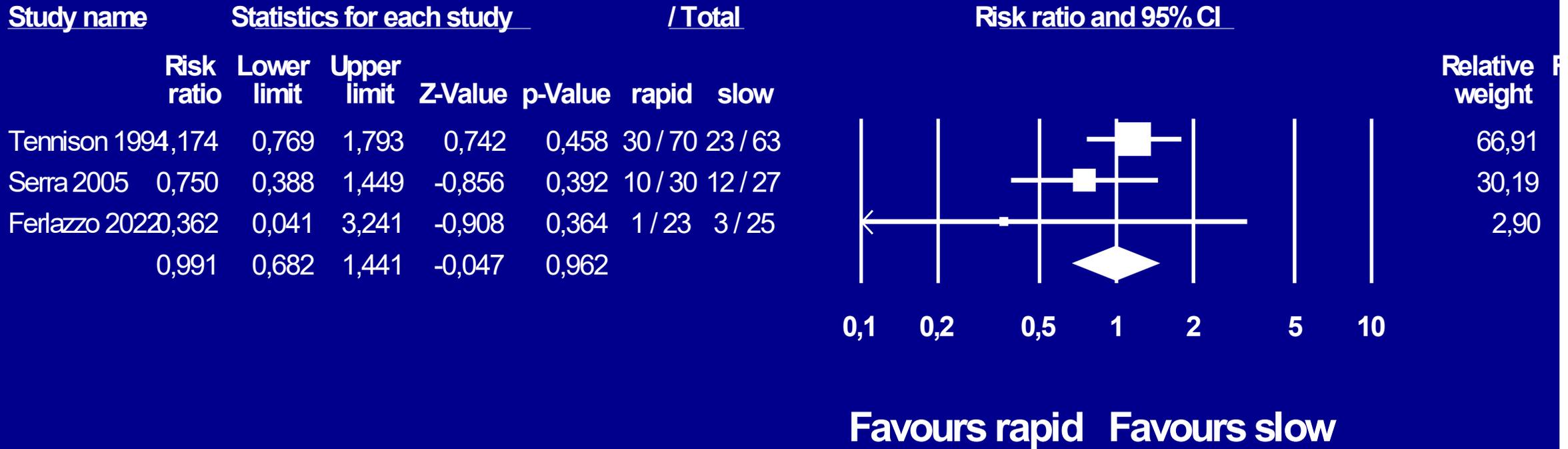


Rapid: 2 months (60 d)

Slow: 5 months (160 d)

Ferlazzo E et al. Rapid vs Slow
Withdrawal or Antiepileptic
Monotherapy in Two-year Seizure-free
Adults [...] RASLOW study. Neurological
Sciences 2022; 43: 5133

Meta-Analyse der bekannten RCTs zum schnellen oder langsamen Absetzen antiepileptischer Medikation



Effekt

Punktschätzer des relativen Risikos (RE-MA): 0,99 [95%-KI: 0,68-1,44]

Heterogenität

I²: 5%, Tau: 0,09

Sample size

Total N: 254

Absetzen von Psychopharmaka

Zwischenüberschriften

Zwei Ansichten von Delft

Warum Meta-Analysen? Und was müssen wir bedenken?

Absetzen von Medikamenten allgemein: zwei Probleme

Das Beispiel Antikonvulsiva/Epilepsie

Allgemeine Regeln

Antidepressiva

Lithium

Antipsychotika

Zusammenfassung

Absetzen von Psychopharmaka

Allgemeine Regeln

Aufklärung, partizipativ, vorbeugend (evtl. mit Bezugspersonen)

Verlaufsbeobachtung

Absetzgeschwindigkeit von klinischer Situation abhängig:

>> wenn kein Zeitdruck: langsam (ohne Gewähr)

Absetzen von Psychopharmaka

Zwischenüberschriften

Zwei Ansichten von Delft

Warum Meta-Analysen? Und was müssen wir bedenken?

Absetzen von Medikamenten allgemein: zwei Probleme

Das Beispiel Antikonvulsiva/Epilepsie

Allgemeine Regeln

Antidepressiva

a) eine eigene Meta-Analyse

b) Empfehlungen

Lithium

Antipsychotika

Zusammenfassung

Top-10 Artikel auf aerzteblatt.de in 2024, Publikationszeitraum: alle Jahre

Absetz- und Reboundphänomene von Antidepressiva. Henssler et al. 2019	90.564
Diagnostik und Therapie des Madenwurmbefalls. Wendt et al. 2019	63.589
Ursachen & frühzeitige Diagnostik des Vitamin-B12-Mangels. Hermann & Obeid, 2008	50.113
Lichen sclerosus: Beratungsanlass, Diagnose und Therapie. Kirtschig, 2016	48.113
Parvovirus B19 – Ein Infektionserreger mit vielen Krankheitsbildern. Modrow, 2001	42.056
Geschlechtsangleichende Hormontherapie. Meyer et al. 2020	38.710
Autismus-Spektrum-Störungen im Erwachsenenalter. Roy & Strate, 2023	38.580
Schwindel und Gangunsicherheit im Alter. Jahn et al. 2015	38.185
Paradoxe Reaktion bei ADHS (Leserbrief). Langguth et al. 2011	37.417
Das Asperger-Syndrom im Erwachsenenalter. Roy et al. 2009	35.681

Incidence of antidepressant discontinuation symptoms: a systematic review and meta-analysis

Jonathan Henssler, Yannick Schmidt, Urszula Schmidt, Guido Schwarzer, Tom Bschor, Christopher Baethge**

Summary

Background Antidepressant discontinuation symptoms are becoming an increasingly important part of clinical practice, but the incidence of antidepressant discontinuation symptoms has not been quantified. An estimate of

Antidepressant Discontinuation Symptoms, ADS

- can occur after stopping antidepressant treatment, often after 24-72 hours
- over 40 symptoms listed in ADS scale DESS
- Symptoms: FINISH
 - F >> flue-like symptoms, e.g., headache
 - I >> insomnia
 - N >> nausea
 - I >> imbalance, e.g., dizziness, unsteady gait
 - S >> sensory disturbance, e.g., visual sensations, electric shock-like sensations
 - H >> hyperarousal, e.g., anxiety, anger, agitation, restlessness
- can cause considerable distress
- often resolve after 2-6 weeks or when resuming the antidepressant
- unclear: how often ADS occur >> study rationale

ADS – What we wanted to learn

Research questions

- 1. How frequent are discontinuation symptoms after stopping antidepressants?**
- 2. How frequent are discontinuation symptoms after stopping placebo?**
- 3. How frequent are severe discontinuation symptom after stopping antidepressants and placebo?**

ADS – Why we believe it's worth conducting a meta-analysis

In general, systematic reviews and meta-analyses

- aim to include all studies carried out on a research question
- provide a summary estimate of the effect of interest

>> results are less likely outliers than results from single studies

Specifically, in regard to ADS

- to date, there is no meta-analysis on ADS focussing on cohort studies and RCTs and excluding survey results (prone to selection bias)

>> results are an improvement to earlier estimates

>> results may assist patients and clinicians in shared decision making on antidepressant treatment

ADS – What we did

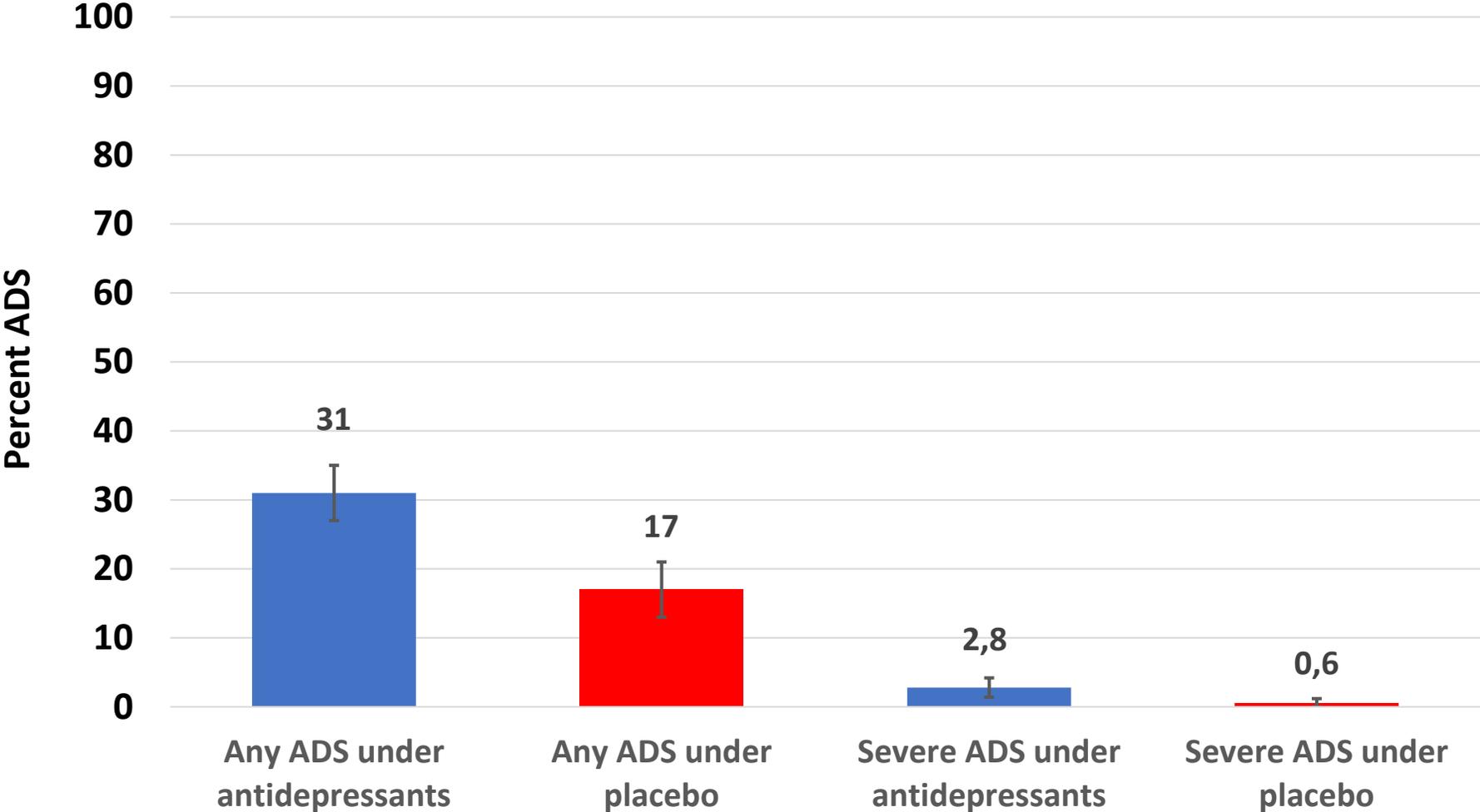
Method

- screened and read approx. 6100 titles/abstracts and 340 full texts
- included and rated 76 articles on 79 studies:
 - >> 21.000 patients treated with antidepressants (80%) or placebo (20%), mostly women (72%), av. age 45 years
- calculated random-effects meta-analyses to arrive at a summary estimate
- calculated subgroup and sensitivity meta-analyses to ensure robustness of results

ADS – What we found 1

Incidence of any ADS

%, with 95%-confidence intervall



ADS – What we found 2

- Risk varies by antidepressant

	Number of studies	Event rate (95 CI%)	I ²	τ ²	Prediction interval
Imipramine	2	0.44 (0.25–0.66)	79.6%	0.32	NA
Desvenlafaxine and venlafaxine	15	0.40 (0.35–0.45)	92.3%	0.13	0.22–0.61
Escitalopram	6	0.39 (0.26–0.53)	93.7%	0.45	0.08–0.83
Fluvoxamine	3	0.38 (0.08–0.81)	88.2%	2.48	0.00–1.00
Paroxetine	10	0.32 (0.25–0.39)	71.9%	0.17	0.14–0.56
Duloxetine	7	0.32 (0.22–0.44)	95.7%	0.47	0.07–0.76
Nefazodone	2	0.21 (0.16–0.28)	0%	0	NA
Levomilnacipran and milnacipran	8	0.19 (0.09–0.33)	96.4%	1.23	0.01–0.80
Citalopram	2	0.19 (0.05–0.48)	0%	0	NA
Sertraline	5	0.18 (0.08–0.35)	82.3%	0.82	0.01–0.85
Fluoxetine	2	0.15 (0.01–0.80)	80.5%	4.37	NA

NA= not applicable. *Antidepressants required at least two studies for inclusion.

Table 3: Outcomes of specific antidepressants*

- for some antidepressants there are no data, e.g., bupropion, mirtazapine, amitriptyline

ADS – What we found 3

- no association with pharma funding or treatment duration
- other statistical approaches, publication bias & risk of bias analyses support the results
- incidence of antidepressant discontinuation syndromes: 0.29 [0.18-0.45]
- no indication of small study effects

	Number of studies*	Event rate (95% CI)	I ²	τ ²	Prediction interval	Group mean difference (95% CI), p†
Any antidepressant symptom						
All studies	62	0.31 (0.27 to 0.35)	94.1%	0.416	0.11 to 0.62	NA
RoB	--	--	--	--	--	0.04 (-0.04 to 0.12), 0.386
Low	25	0.29 (0.24 to 0.35)	95.6%	0.406	0.10 to 0.61	--
High	37	0.33 (0.27 to 0.39)	92.5%	0.492	0.10 to 0.67	--
RCT as study design	--	--	--	--	--	0.09 (0.02 to 0.16), 0.032
Yes	37	0.28 (0.24 to 0.33)	95.3%	0.456	0.09 to 0.61	--
No	25	0.37 (0.30 to 0.45)	90.2%	0.408	0.13 to 0.70	--
Use of assessment instrument	--	--	--	--	--	0.13 (0.05 to 0.21), 0.001
Yes	18	0.40 (0.34 to 0.46)	91.2%	0.201	0.20 to 0.64	--
No	44	0.27 (0.23 to 0.33)	94.5%	0.561	0.08 to 0.64	--
Pharmaceutical company funding	--	--	--	--	--	0.02 (-0.06 to 0.10), 0.656
Yes	45	0.30 (0.26 to 0.35)	95.4%	0.413	0.10 to 0.62	--
No	9	0.28 (0.21 to 0.37)	52.0%	0.162	0.12 to 0.53	--
Unclear funding or possible COI	8	0.42 (0.23 to 0.63)	84.8%	1.130	0.04 to 0.92	NA
Tapering	--	--	--	--	--	0.01 (-0.09 to 0.11), 0.502
With taper	20	0.30 (0.24 to 0.37)	95.3%	0.394	0.10 to 0.62	--
Without taper	28	0.29 (0.22 to 0.37)	93.9%	0.728	0.06 to 0.71	--
Placebo discontinuation (any symptom)						
All studies (all RCT)	22	0.17 (0.14 to 0.21)	90.0%	0.316	0.06 to 0.41	NA
RoB	--	--	--	--	--	0.09 (0.02 to 0.16), 0.028
Low	14	0.20 (0.16 to 0.26)	91.9%	0.311	0.07 to 0.47	--
High	8	0.11 (0.07 to 0.18)	81.4%	0.387	0.02 to 0.40	--
Use of assessment instrument	--	--	--	--	--	0.17 (0.11 to 0.23), <0.001
Yes	6	0.30 (0.25 to 0.36)	80.6%	0.088	0.15 to 0.51	--
No	16	0.13 (0.10 to 0.17)	85.8%	0.300	0.04 to 0.34	--
Severe symptoms after antidepressant discontinuation						
All studies	19	0.028 (0.014 to 0.057)	84.1%	1.928	0.001 to 0.377	NA
Imipramine	4	0.123 (0.015 to 0.557)	84.6%	4.082	0.000 to 1.000	NA
Paroxetine	4	0.053 (0.025 to 0.107)	45.4%	0.274	0.003 to 0.481	NA
Desvenlafaxine or venlafaxine	3	0.056 (0.002 to 0.678)	94.6%	9.374	0.000 to 1.000	NA
Duloxetine	3	0.020 (0.008 to 0.047)	50.4%	0.312	0.000 to 0.995	NA
Fluoxetine	3	0.018 (0.006 to 0.050)	0%	0.000	NA	NA
Severe symptoms after placebo discontinuation						
All studies	6	0.006 (0.002 to 0.013)	0%	0.000	NA	NA

COI=conflict of interest. df=degrees of freedom. NA=not applicable. RCT=randomised controlled trial. RoB=risk of bias. * Depending on study design and outcomes reported, studies might be included in only some of the analyses, resulting in varying samples in between analyses. † All p-values result from Q-tests with df=1.

Table 1: Primary outcome and secondary outcomes across subgroup analyses

	Slope	Degrees of freedom	Two-sided p-value	R ²
Any antidepressant symptom				
Length of observation	-0.0036	1	0.38	0.00
Therapy duration	0.0056	1	0.13	0.00
RoB as continuous variable	-0.0727	1	0.18	0.00
Year of publication	-0.0148	1	0.11	0.00
Placebo discontinuation				
Length of observation	0.0057	1	0.79	0.00

Table 2: Meta-regression across subgroup analyses

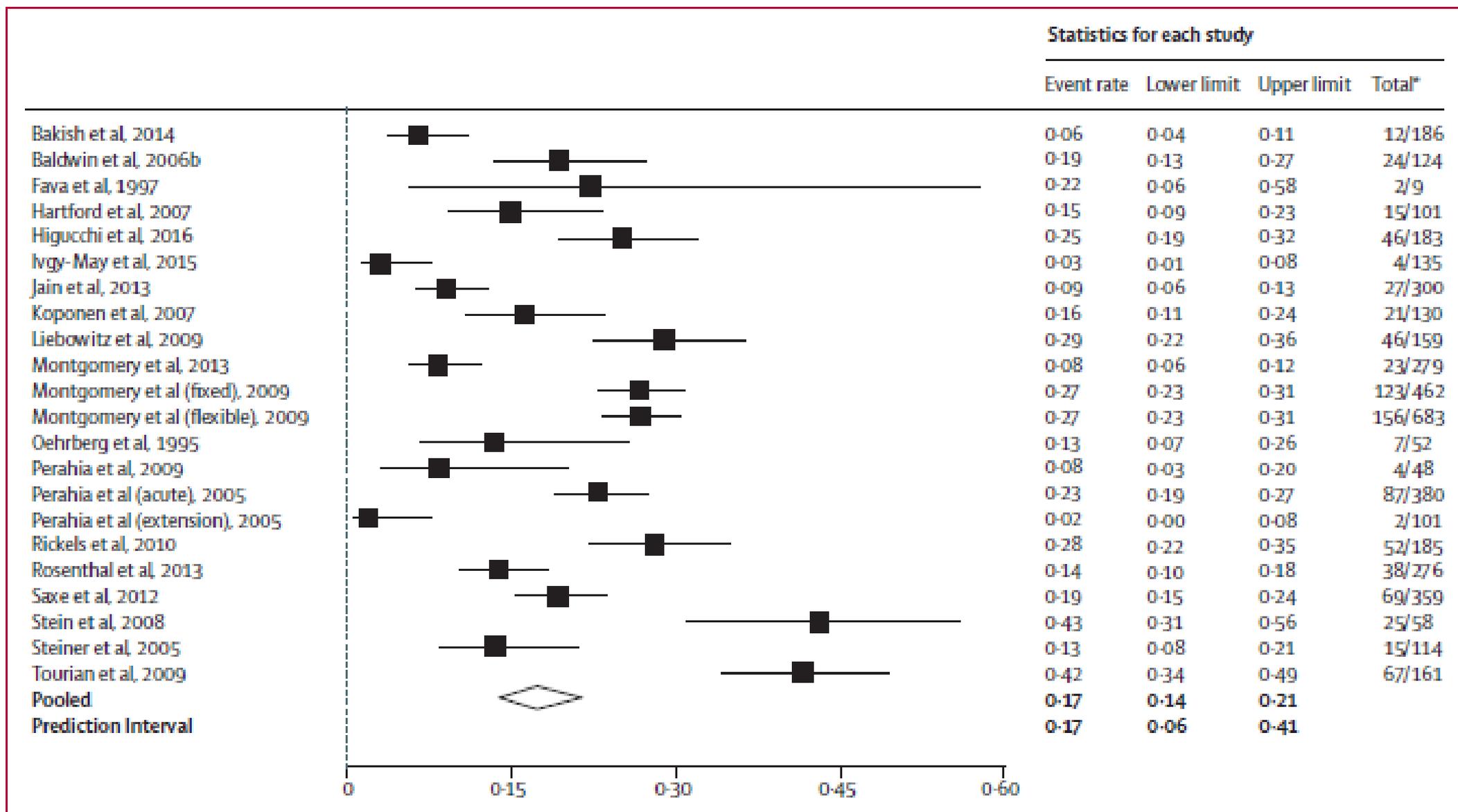


Figure 2: Event rate of discontinuation symptoms after placebo withdrawal

For a full list of the studies cited, see appendix (pp 16-17). *n/N, where n is the number of patients with at least one symptom, and N is total number of patients receiving placebo in the study.

ADS – What could it mean?

Why ADS under placebo (17%)?

Possible explanations include...

- **Expectation and thus heightened awareness (Nocebo)**
 - ...of worsening anxiety/depression after stopping a seemingly helpful medication
 - ...of ADS if patients believe they had received antidepressants
- **Non-specific symptoms (e.g., flue-like symptoms, insomnia, trouble concentrating)**
- **Fluctuating psychopathology after response in a randomised trial (e.g., anxiety)**

ADS – What we don't say

- **ADS under placebo: We are not saying „it's all in their heads“.**
 - >> Patients do feel dizzy (for example) and need to be taken seriously, no matter what caused their dizziness (antidepressant discontinuation or other reasons).**
- **We are not saying: There is no problem with discontinuing antidepressants.**
 - >> ADS are real and patients need to be informed, monitored, and helped once ADS occur.**
- **In providing an estimate of the incidence we are not saying ADS occur often or rarely.**
 - >> Different patients may differ in what they consider a high or a low risk.**

ADS incidence meta-analysis – bottom line

We estimate that, on average,...

- **about 1 in 3 patients under antidepressants will experience ADS**
- about 1 in 6 patients under placebo will experience ADS
- **about 1 in 6-7 will experience antidepressant-specific ADS**
- about 1 in 35 will experience severe ADS under antidepressants
- **about 1 in 45 will experience severe antidepressant-specific ADS**

Tabelle 32: Risiko für Antidepressiva-Absetzsyndrome (mod. nach [19])

Risiko für Absetzsyndrome	Antidepressiva
hoch	Paroxetin ^{1,2} , Amitriptylin ^{1,2} , Imipramin ^{1,2} , Venlafaxin ^{1,2}
moderat	Citalopram ^{1,2} , Escitalopram ^{1,2} , Sertralin ^{1,2} , Duloxetin ^{1,2} , Vortioxetin ^{1,2}
gering	Fluoxetin ^{1,2} , Milnacipran ¹ , Agomelatin ¹
unklar	Mirtazapin ⁴ , Bupropion ⁴ , Tranylcypromin ^{3,4}

Um in Anbetracht der unbefriedigenden Evidenz keine zu große Aussagesicherheit zu suggerieren, erfolgt die Einordnung abweichend von [19] nicht in fünf, sondern in nur drei Risiko-Kategorien. (original: Tranylcypromin „sehr hoch“, Agomelatin „kein“)

¹ hochwertige Evidenz aus Absetz-Studien (Absetzen unter Placebosubstitution vs. Fortführen der Medikation, randomisiert, verblindet)

² gute Evidenz aus Absetz-Studien (Absetzen eines Präparats vs. Absetzen eines anderen Präparats)

³ mäßige Evidenz aus Absetz-Studien (Absetzen unter Placebosubstitution, verblindet für Patienten, keine Kontrollgruppe)

⁴ geringe Evidenz aus Kohortenstudien, Fallserien oder Fallberichten (unverblindet)

Discontinuation-Emergent Signs and Symptoms (DESS) Scale

Since the last visit, have you experienced any changes in the following symptoms? (Please check only one response for each symptom)

SYMPTOM	(1) NEW SYMPTOM	(2) OLD SYMPTOM BUT WORSE	(3) OLD SYMPTOM BUT IMPROVED	(4) OLD SYMPTOM BUT UNCHANGED	(5) SYMPTOM NOT PRESENT
1. Nervousness or anxiety					
2. Elevated mood, feeling high					
3. Irritability					
4. Sudden worsening of mood					
5. Sudden outbursts of anger ("anger attacks")					
6. Sudden panic or anxiety attacks					
7. Bouts of crying or tearfulness					
8. Agitation					
9. Feeling unreal or detached					
10. Confusion or trouble concentrating					
11. Forgetfulness or problems with memory					
12. Mood swings					
13. Trouble sleeping, insomnia					
14. Increased dreaming or nightmares					
15. Sweating more than usual					
16. Shaking, trembling					
17. Muscle tension or stiffness					
18. Muscle aches or pains					
19. Restless feeling in legs					
20. Muscle cramps, spasms, or twitching					
21. Fatigue, tiredness					
22. Unsteady gait or incoordination					
23. Blurred vision					
24. Sore eyes					
25. Uncontrollable mouth/tongue movements					
26. Problems with speech or speaking clearly					
27. Headache					
28. Increased saliva in mouth					
29. Dizziness, lightheadedness, or sensation of spinning (vertigo)					
30. Nose running					
31. Shortness of breath, gasping for air					
32. Chills					
33. Fever					
34. Vomiting					
35. Nausea					
36. Diarrhea					
37. Stomach cramps					
38. Stomach bloating					
39. Unusual visual sensations (light, colors, geometric shapes)					
40. Burning, numbness, tingling sensations					
41. Unusual sensitivity to sound					
42. Ringing or noises in the ears					
43. Unusual tastes or smells					

Rosenbaum JF, Fava M, Hoog SL, Ascroft RC, Krebs WB. Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: a randomized clinical trial. Biol Psychiatry. 1998 15;44:77-87

Entzugssymptome DD depressive Symptome

Erschöpfung, Schwäche, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Benommenheit, Schwitzen, Schlafstörungen, Appetitlosigkeit, Bauchschmerzen, Angst, Unruhe, innere Anspannung, gedrückte Stimmung, Zunahme von Suizidgedanken, Aggression, Weinanfälle, rasche Stimmungsschwankungen

mehr oder weniger eigenständige Entzugssymptome

grippeähnliche Symptome, Gangunsicherheit und Gleichgewichtsstörungen, Parästhesien, die sich zum Beispiel wie elektrische Schläge anfühlen, Muskelschmerzen, Tinnitus, Geschmacksveränderungen, Juckreiz, verschwommenes Sehen, Zittern, Myokloni, Ataxie, optische oder akustische Halluzinationen, Verwirrung und Gedächtnisstörungen, vorzeitige Ejakulation

Absetzen von Psychopharmaka

Zwischenüberschriften

Zwei Ansichten von Delft

Warum Meta-Analysen? Und was müssen wir bedenken?

Absetzen von Medikamenten allgemein: zwei Probleme

Das Beispiel Antikonvulsiva/Epilepsie

Allgemeine Regeln

Antidepressiva

a) eine eigene Meta-Analyse

b) Empfehlungen

Lithium

Antipsychotika

Zusammenfassung

Vorgehen bei Absetzen

- **Zeitlicher Verlauf/Beginn: eher Tage! als Wochen**
- **Bei jedem Dosisreduktionsschritt**
- **Rückfallsrisiko: >1 Monat, v.a. 2./3.Monat -> (Cave: unremittierte Pat.)**
- **Crescendo – Decrescendo Verlauf**
- **Körperliche Symptomatik**
- **Spezifische Symptome, für Grunderkrankung untypisch (Stromschläge, Übelkeit, Schlafstörungen)**
- **Rückbildung innerhalb von Stunden(Tagen) nach Re-Initiierung/Erhöhung AD**
- **Psychische, v.a. affektive Symptome:**
- **Eher schwankend, wechselhaft („Wellen“, „Fenster“)**

Entzugssymptome

Problemfälle beachten

- bedrohlicher Charakter, z. B. Suizidintentionen, Aggressionen oder Verwirrung
- derart unangenehm, dass Patient Absetzen nicht schafft
- kasuistische Berichte von > 1 Jahr Dauer

Vorgehen bei Absetzen

- **Indikationsstellung für (Des-)Venlafaxin und Paroxetin?**
- **Reduktion (Halbierung) in Abständen von (1-)4 Wochen**
- **Shared-Decision-Making, klinische Beobachtung und Differentialdiagnostik nach jedem Reduktionsschritt**
- **Risikopatienten:**
 - **Exponentielles Dosisreduktions-Schema: z.B. prozentual**
 - **kleinschrittiger, je niedriger die Dosierungen werden**
 - **Modell Benzodiazepine**

(Horowitz and Taylor 2019)

Vorgehen bei Absetzen

Schwerere Verläufe:

- Erhöhung auf letzten Dosisschritt (+10%)
 - vorab vereinbaren
- dann ggf. langsames/kleinschrittigeres Vorgehen
 - z.B. 10%-Schritte, exponentiell
 - keine alternierende Einnahme (außer Fluoxetin)
- evtl. Präparate in Tropfenform nutzen: Escitalopram, Amitriptylin, Trimipramin
- evtl. Umstellung auf Fluoxetin (lange HWZ)

ADS - Schwere Verläufe

- nicht häufig
- häufigste schwere Symptome: Schlafstörungen und Nervosität/Ängstlichkeit
- EPMS
- paradoxe Aktivierung/Manie
- Body-Zapps/Brain-Zapps
- Delir -> Tranylcypromin
- Anhaltende Affektlabilität/Zyklothymie -> v.a. Paroxetin

Machen Antidepressiva abhängig?

- Gegenregulatorische Neuroadaption (Homöostase)

⇒ Entzugssymptom(e)

Nicht:

- Toleranzentwicklung
- Starker Konsumwunsch/Verlangen
- Kontrollminderung
- Vernachlässigung anderer Interessen
- Anhaltender Konsum trotz schädlicher Folgen

3 von 6 Kriterien müssen innerhalb der letzten 12 Monate gleichzeitig vorhanden sein

Absetzen von Psychopharmaka

Zwischenüberschriften

Zwei Ansichten von Delft

Warum Meta-Analysen? Und was müssen wir bedenken?

Absetzen von Medikamenten allgemein: zwei Probleme

Das Beispiel Antikonvulsiva/Epilepsie

Allgemeine Regeln

Antidepressiva

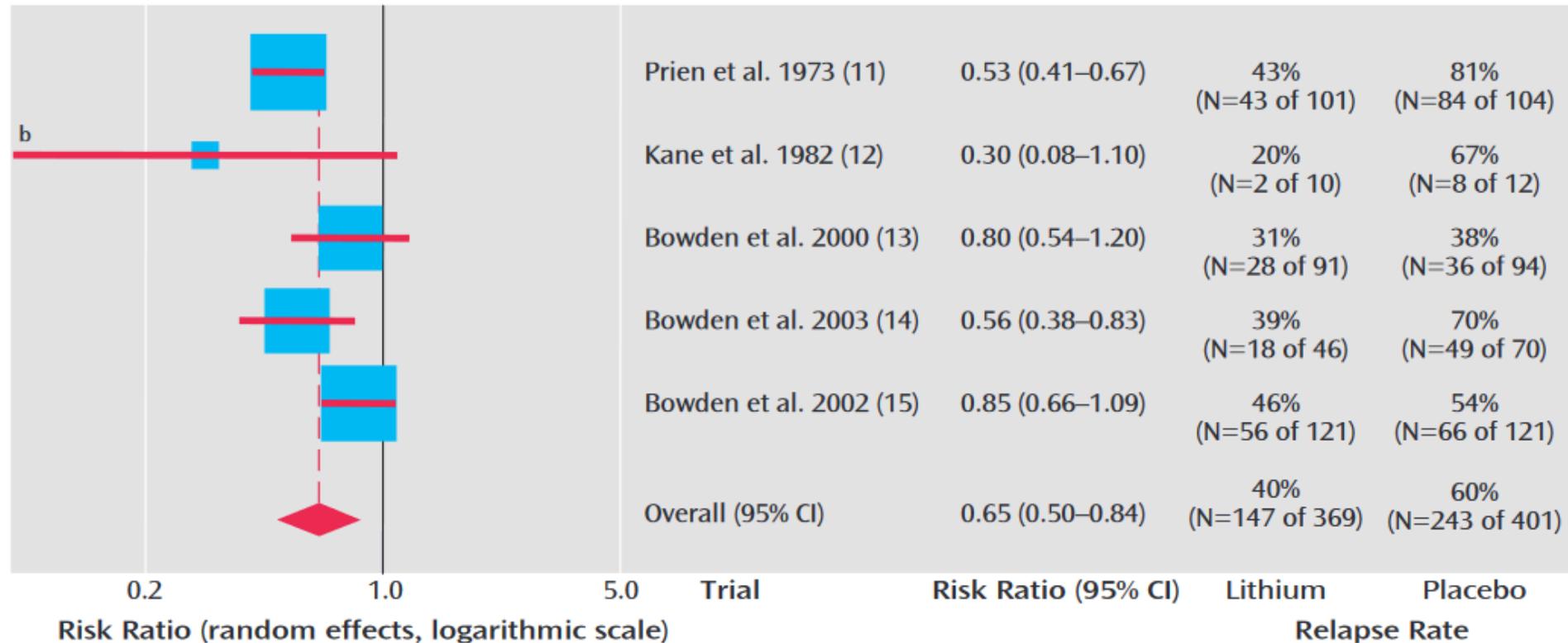
Lithium

Antipsychotika

Zusammenfassung

LONG-TERM LITHIUM THERAPY

FIGURE 1. Randomized, Placebo-Controlled Trials Assessing the Effectiveness of Lithium for the Prevention of Any Relapse in Bipolar Disorder Patients^a



^a The area of the blue box represents the weighting given to the trial in the overall pooled estimate and takes into account the number of participants and events and the amount of between-studies variation (heterogeneity).

^b Lower confidence interval extends beyond graph (0.08).

Geddes JR et al. Long-term lithium therapy for bipolar disorder – systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Am J Psychiatry* 2004; 16: 217

Absetzsymptom(e) bei Lithium

Übersicht

 Thieme

Entzugssyndrom nach dem Absetzen von Lithium – Eine systematische Literaturübersicht

Lithium Withdrawal Symptoms – A Systematic Review

Autoren

Stefan Gutwinski^{*,1,2}, Lea Fierley^{*,1}, Stefanie Schreiter¹, Felix BERPohl^{1,2}, Andreas Heinz^{1,2}, Jonathan Henssler^{1,2}

Absetzsyndrome bei Lithium

- Insgesamt schwache Datenlage
 - 1 placebo-kontrollierter RCT
 - 4 prä-post Studien, unkontrolliert, teilweise verblindet (Zeitpunkt des Absetzens)
 - Fallserien/Fallberichte
- Stark eingeschränkte methodische Qualität
 - Unspezifische Erfassung von Entzugssymptomen (RCT: „How are you?“ 2-4 Monate)
 - Unkontrolliert
 - Geringe Fallzahlen (N=20 - 84)

Absetzsyndrome bei Lithium

- Entzugssyndrome können grundsätzlich vorkommen
- Vorherrschen unspezifischer und allgemeiner somatischer Symptome
 - Häufig:
 - Unruhe, Ängstlichkeit, Nervosität, Reizbarkeit
 - somatische Symptome wie Schwindel und Benommenheit
 - Schlafstörungen

Absetzsyndrome bei Lithium

- Auftreten rasch nach Absetzen von Lithium
- Eher mild und selbstlimitierend
 - wenige Tage bis 2 Wochen, selten Monate (Ängstlichkeit)
- Unabhängig von der Grunderkrankung
- beschrieben ab 6-wöchiger Behandlung

Absetzsyndrome bei Lithium

Differentialdiagnostik

- Überlagerung mit Symptomen eines Rezidivs/Rückfalls
- Affektlabilität
- Reizbarkeit, Unruhe, Schlafstörungen -> (hypo-)manische Syndrome
- Nervosität, Ängstlichkeit, Schlafstörungen -> depressive Syndrome

- Eher hinweisend auf Entzugssyndrom:
 - somatische Symptome
 - schwankend, episodenhaft

Absetzsyndrome bei Lithium

- Endokrinologische Veränderungen:
 - T4-Anstieg, TSH-Abfall (Wegfallen der Hemmung der Schilddrüsen-Funktion unter Lithium)
 - -> DD oder Verstärkung der Symptomatik
 - (Hyperglykämien, maskierter D.M. unter Lithium-Th.)
- => Kontrolle laborchemischer Parameter nach Absetzen (3-6 Monate)

REVIEW

Open Access

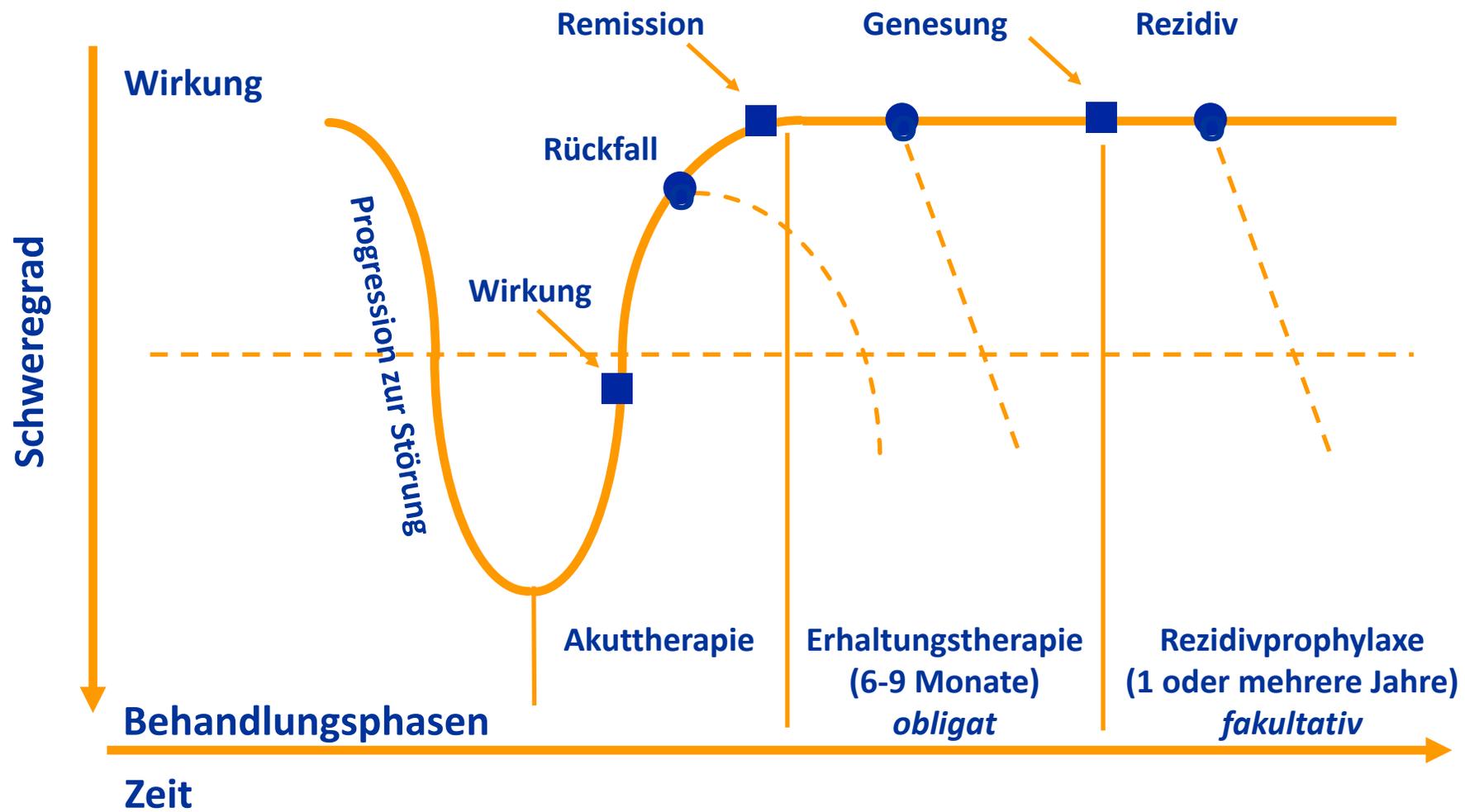
Lithium-discontinuation-induced treatment refractoriness revisited



Ralph Kupka^{1,2,3*}, Eline Regeer², Annet van Bergen³, Leonardo Tondo^{4,5} and Michael Bauer⁶

Abstract

sehr wahrscheinlich keine Li-Refraktivität nach Absetzen von Lithium



Absetzen von Psychopharmaka

Zwischenüberschriften

Zwei Ansichten von Delft

Warum Meta-Analysen? Und was müssen wir bedenken?

Absetzen von Medikamenten allgemein: zwei Probleme

Das Beispiel Antikonvulsiva/Epilepsie

Allgemeine Regeln

Antidepressiva

Lithium

Antipsychotika

Zusammenfassung

Symptome nach Absetzen von Antipsychotika

Brandt et al. Adverse events after antipsychotic discontinuation. An individual patient data meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2022; 9: 232

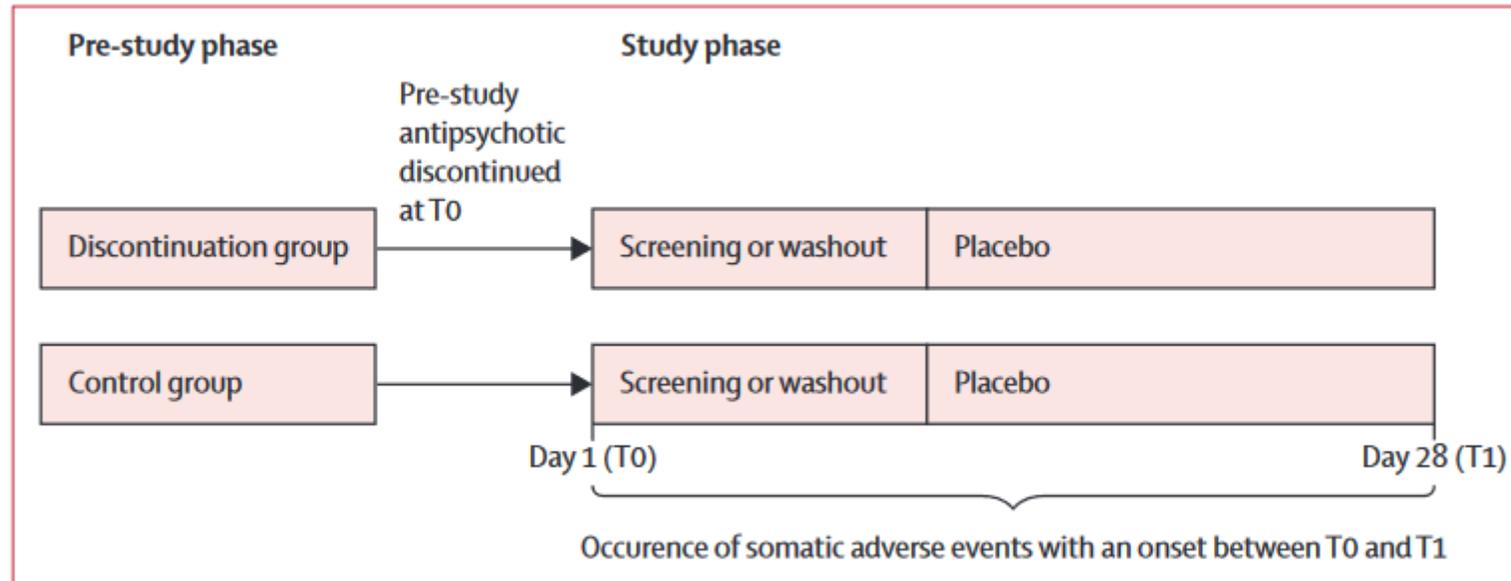


Figure 1: Study design of the main analysis

692 in Absetzarmen, 935 in Kontrollgruppen

Symptome nach Absetzen von Antipsychotika II

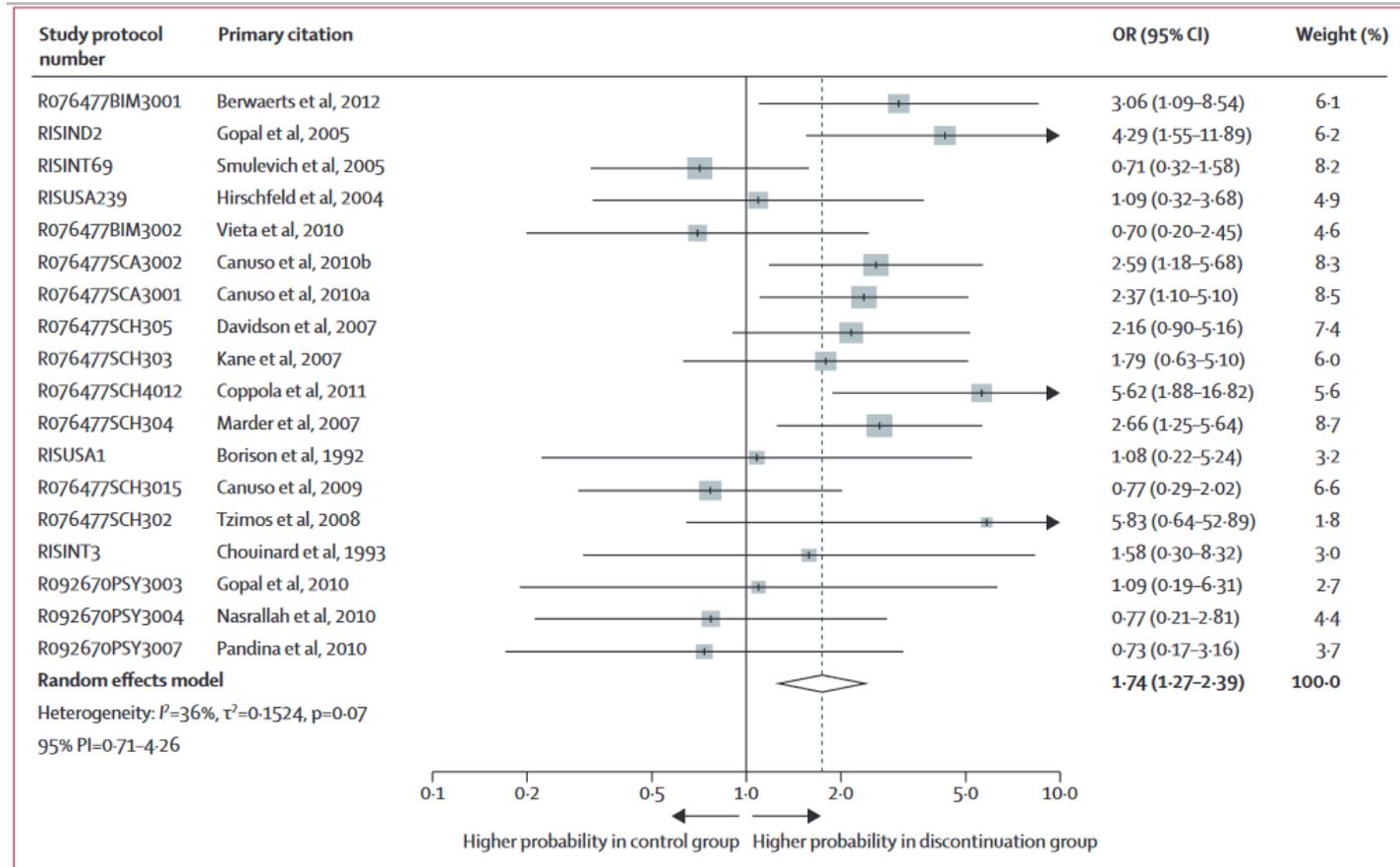


Figure 3: Occurrence of somatic adverse events of any severity after antipsychotic discontinuation

The diamond indicates the summary estimate. The size of the grey squares corresponds to the uncertainty of the effect sizes. Horizontal lines indicate confidence intervals. Study characteristics, titles, and references are reported in the appendix (pp 30, 33). Number of individuals and somatic adverse events of any severity per study are reported in the appendix (p 42). OR=odds ratio. PI=prediction interval.

Geringere Wahrscheinlichkeit für Auftreten von Absetzsymptomatik, wenn langsam abgesetzt wurde (OR 0,54 [0,32-0,91]), allerdings nur 47 Patienten!

Brandt et al. Adverse events after antipsychotic discontinuation. An individual patient data meta-analysis. Lancet Psychiatry 2022; 9: 232

Symptome nach Absetzen von Antipsychotika III

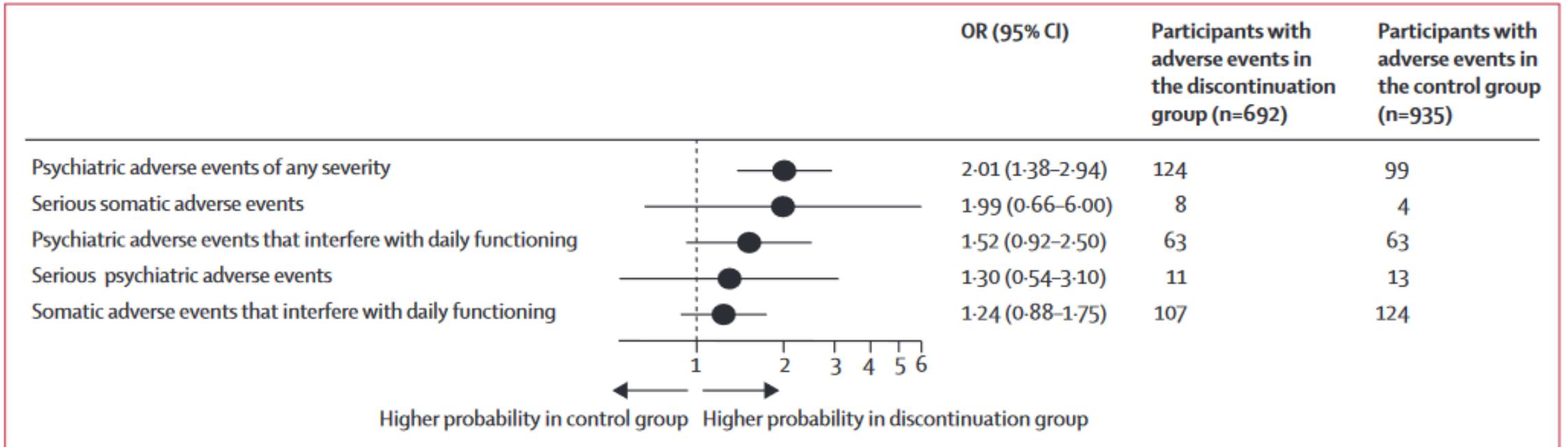


Figure 4: Occurrence of secondary outcomes (except distinct adverse events) after antipsychotic discontinuation

Outcomes were compared between the discontinuation and the control group. Circles indicate estimated summary effect sizes from meta-analysis for each outcome. Horizontal lines indicate CIs. OR=odds ratio.

Brandt et al. Adverse events after antipsychotic discontinuation. An individual patient data meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2022; 9: 232

Absetzen von Antipsychotika

Absetzsymptome (auch bei Umstellung möglich):

- innerhalb von Tagen, Wochen
- kognitive Störungen
- vegetative Störungen
- emotionale Instabilität
- Absetzdyskinesien (evtl. über Monate)
- psychotisches Erleben (Besserung oft erst nach Wochen), DD Exazerbation

nach S3-LL Schizophrenie 2019

Antipsychotic Withdrawal Symptoms: A Systematic Review and Meta-Analysis

Lasse Brandt¹, Tom Bschor², Jonathan Henssler¹, Martin Müller^{3,4}, Alkomiet Hasan^{5,6}, Andreas Heinz^{1*} and Stefan Gutwinski¹

TABLE 2 | Clinical features of abrupt oral antipsychotic withdrawal.

Symptoms	Nausea and vomiting (8, 24, 26) Abdominal pain (26) Diarrhea (25) Headache (8, 23, 26) Tachycardia (23, 25) Vertigo (8, 23) Increased perspiration (23, 25, 26) Dry mucous membranes (25) Myalgia (8, 26) Restlessness (8, 24–26) Anxiety (24) Tension (24) Insomnia (8, 23–25) Hyperkinesia (23, 25)
Time of onset	Within 4 weeks after discontinuation (8, 23–26)
Duration	1–4 weeks (hyperkinesia may last months) (8, 23–26)
Proportion of individuals with withdrawal symptoms	0.53 (95% CI, 0.37–0.70) ^A (8, 23–26)
Odds ratio (OR)	7.97 (95% CI, 2.39–26.58; $I^2 = 82.7%$, $P = 0.003$) ^B , (8, 25–26)
Number needed to harm (NNH)	3 ^B (8, 25–26)

^ABased on main analysis of five trials that abruptly substituted oral antipsychotics with placebo (**Figure 1**), the sensitivity analysis showed similar results and a weighted mean of 0.49 (95% CI, 0.26–0.73; **Figure 2**). ^Banalysis was restricted to the three studies in the sensitivity analysis with an allocation to a target group that received a placebo substitute after abrupt antipsychotic discontinuation or a control group that continued antipsychotic treatment with a double-blinded design (**Figure 3**).

Absetzen von Antipsychotika

Absetzstrategie

- partizipativ (u.a. Aufklärung über Rezidivrisiko)
- Plan für Auftreten von Absetzsymptomen und Exazerbation der Grunderkrankung
- enges Monitoring *während* des Absetzens
- in langsamen Schritten: 6-12-wöchige Reduktionsintervalle
- enges Monitoring *nach* dem Absetzen für mind. 2 a

interessant: Leucht et al. 2012 (Lancet 379: 9831), keine Unterschiede zwischen rapid vs. slow discontinuation

nach S3-LL Schizophrenie 2019

Absetzen von Antipsychotika: Rebound?

Meta-Analyse zur Rückfallprophylaxe bei Pat. mit Schizophrenie (N=65 Studien),
Trials mit Randomisierung in Absetzen versus kontinuierliche Behandlung, Risk ratios mit KI

Abrupt withdrawal vs tapering

Abrupt	16	313/1108 (28%)	540/838 (64%)		0.43 (0.34-0.54)
Tapered	8	79/357 (22%)	233/366 (64%)		0.34 (0.23-0.50)

Test for subgroup differences: $Q=1.05$, $df=1$, $p=0.31$, $I^2=4.9\%$

„langames“ Ausschleichen durchschn. über 28 Tage (SD: 21 Tage)

Breslow Day-Test für Interaktion der Risk ratios: $p=0.053$

Leucht et al. 2012 (Lancet 379: 9831)

Absetzen von Antipsychotika

- mehr körperliche Symptome nach Absetzen als unter Beibehaltung des Antipsychotikums
- nicht sicher mehr psychische Symptome
- gehäuft nach schnellem gegenüber langsamem Absetzen (aber kleines N!)

- mehr Rückfälle ohne als unter Antipsychotika
- nicht mehr Rückfälle, wenn schneller ausgeschlichen wird

- **Konsequenz dennoch: wenn möglich, über Monate absetzen**

Absetzen von Psychopharmaka

Zwischenüberschriften

Zwei Ansichten von Delft

Warum Meta-Analysen? Und was müssen wir bedenken?

Absetzen von Medikamenten allgemein: zwei Probleme

Das Beispiel Antikonvulsiva/Epilepsie

Allgemeine Regeln

Antidepressiva

Lithium

Antipsychotika

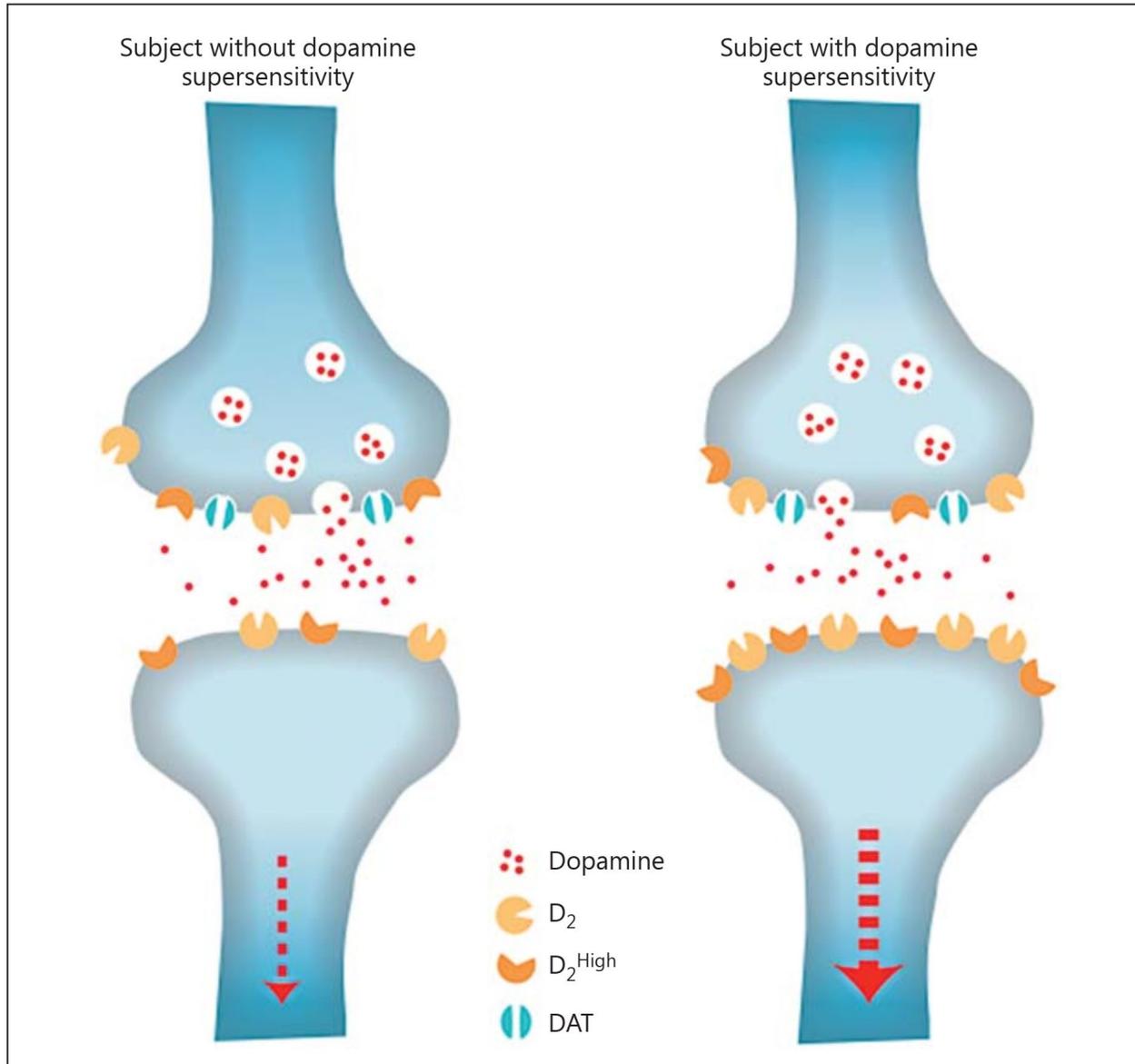
Zusammenfassung

Antipsychotic-Induced Dopamine Supersensitivity Psychosis: Pharmacology, Criteria, and Therapy

Guy Chouinard^{a, b, g} Anne-Noël Samaha^{c, d} Virginie-Anne Chouinard^{e, f}
Charles-Siegfried Peretti^g Nobuhisa Kanahara^h Masayuki Takaseⁱ
Masaomi Iyo^{h, i}

Hinweise und Konsequenzen:

- Therapieresistenz auf Neuroleptika
- Supersensitivitäts-(Rebound-) Psychose: stärker ausgeprägt als initiale Psychose
- Bewegungsstörungen (EPS)



Antipsychotic Withdrawal Symptoms: A Systematic Review and Meta-Analysis

Lasse Brandt¹, Tom Bschor², Jonathan Henssler¹, Martin Müller^{3,4}, Alkomiet Hasan^{5,6}, Andreas Heinz^{1} and Stefan Gutwinski¹*

- 5 Studien (mit Placebovergleich, davon 3 RCT)
- gesamt 261 Studienteilnehmer
- 1959 bis 1976 (!), d. h., typische Neuroleptika
- in allen Studien abruptes Absetzen
- alle Studien mit niedriger wissenschaftlicher Qualität
(high risk of bias according to Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias)
- 53 % der Pat. in der Absetzgruppe hatten Entzugssymptome
(OR = 8,0 [2,4 bis 26,6])

Rebound: Konsequenzen

- Aufklären
- Indikation streng stellen
- kurzfristiger Nutzen, langfristiger Schaden?
 - » Chronifizierung der Depression?
 - » einmal Antidepressivum = immer Antidepressivum?

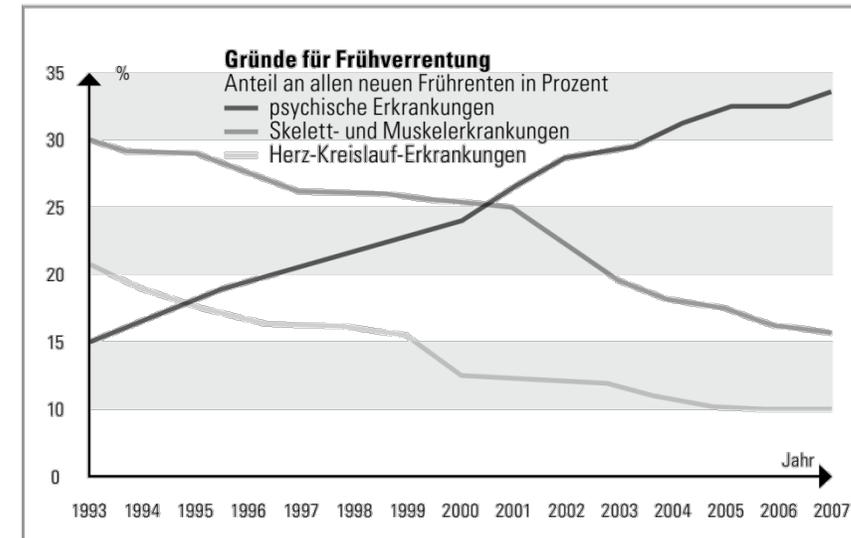
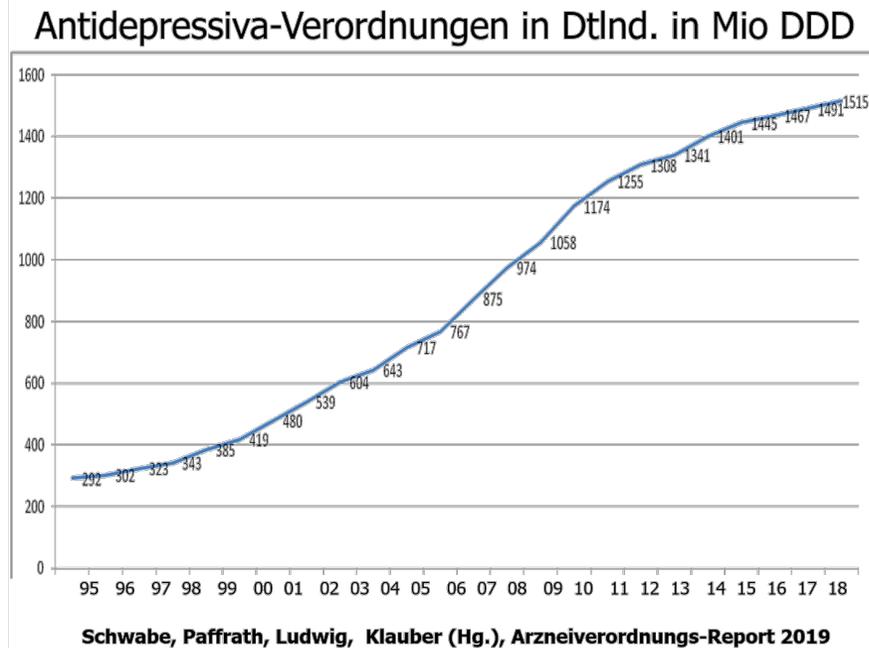


Abbildung 11: Der Anteil an Frühberentungen aufgrund psychiatrischer Erkrankungen steigt stark an; der häufigste Grund hierbei sind depressive Erkrankungen



Entzugssymptome: Konsequenzen

- bereits bei der Verordnung und erst recht vor dem Absetzen über Entzugssymptome aufklären
- verdeutlichen, dass Entzugssymptome belastend aber in der Regel ungefährlich und vorübergehend
- langsames Ausschleichen reduziert das Risiko, wenngleich kein vollständiges Vermeiden möglich
- Ideal zum Ausschleichen sind Antidepressiva, die in Tropfenform zur Verfügung stehen (Escitalopram, Amitriptylin, Trimipramin)
- evtl. Umstellung auf Fluoxetin, aufgrund der sehr langen Halbwertszeit

Horowitz et al. 2019

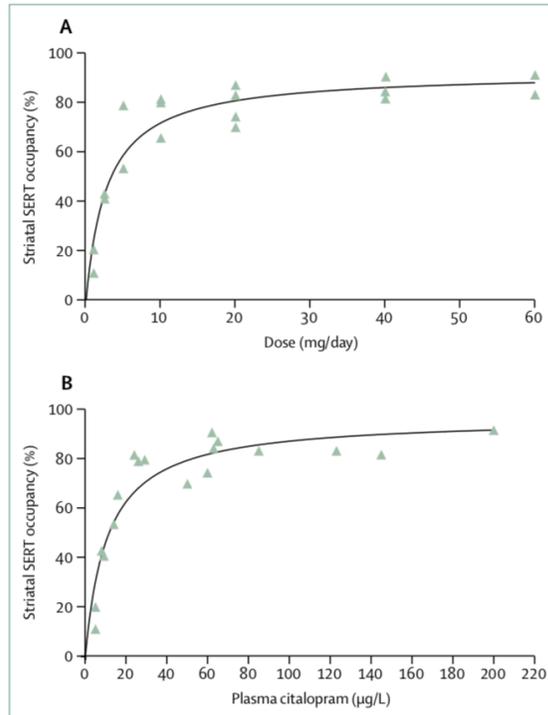


Figure 3: Hyperbolic relationship between SERT and dose or plasma concentration of citalopram

(A) Relationship between dose of citalopram and SERT occupancy (%).
 (B) Relationship between plasma level of citalopram and SERT occupancy (%).
 SERT=serotonin transporter. Reproduced from Meyer and colleagues,⁶⁰ by permission of the *American Journal of Psychiatry*.

Citalopram dose (mg)	SERT occupancy (%)
60.0	87.8%
40.0	85.9%
20.0	80.5%
19.0	80.0%
9.1	70.0%
5.4	60.0%
3.4	50.0%
2.3	40.0%
1.5	30.0%
0.8	20.0%
0.37	10.0%

SERT occupancy was calculated using the Michaelis-Menten equation of best fit derived by Meyer and colleagues.⁶⁰ Common clinical doses and doses corresponding to 10% decrements of SERT inhibition are displayed. These doses could be produced by a combination of tablets and liquid formulations. Approximations might be necessary. SERT=serotonin transporter.

Table 2: Derivation of SERT occupancy from citalopram dose using the Michaelis-Menten equation of best fit

Horowitz MA, Taylor D. Tapering of SSRI treatment to mitigate withdrawal symptoms. *Lancet Psychiatry* 2019; 6: 538–546.

Rückfalls-Risiko

- Anhaltende Hypersensitivität?
- Höheres Risiko für remittierte Pat. nach Absetzen AD als bei unter Placebo remittierten Pat.
- Monoamin-Homöostase -> MAO-I, TCA, Fluoxetin!

- Insbes. in den ersten 6 Monaten nach Absetzen

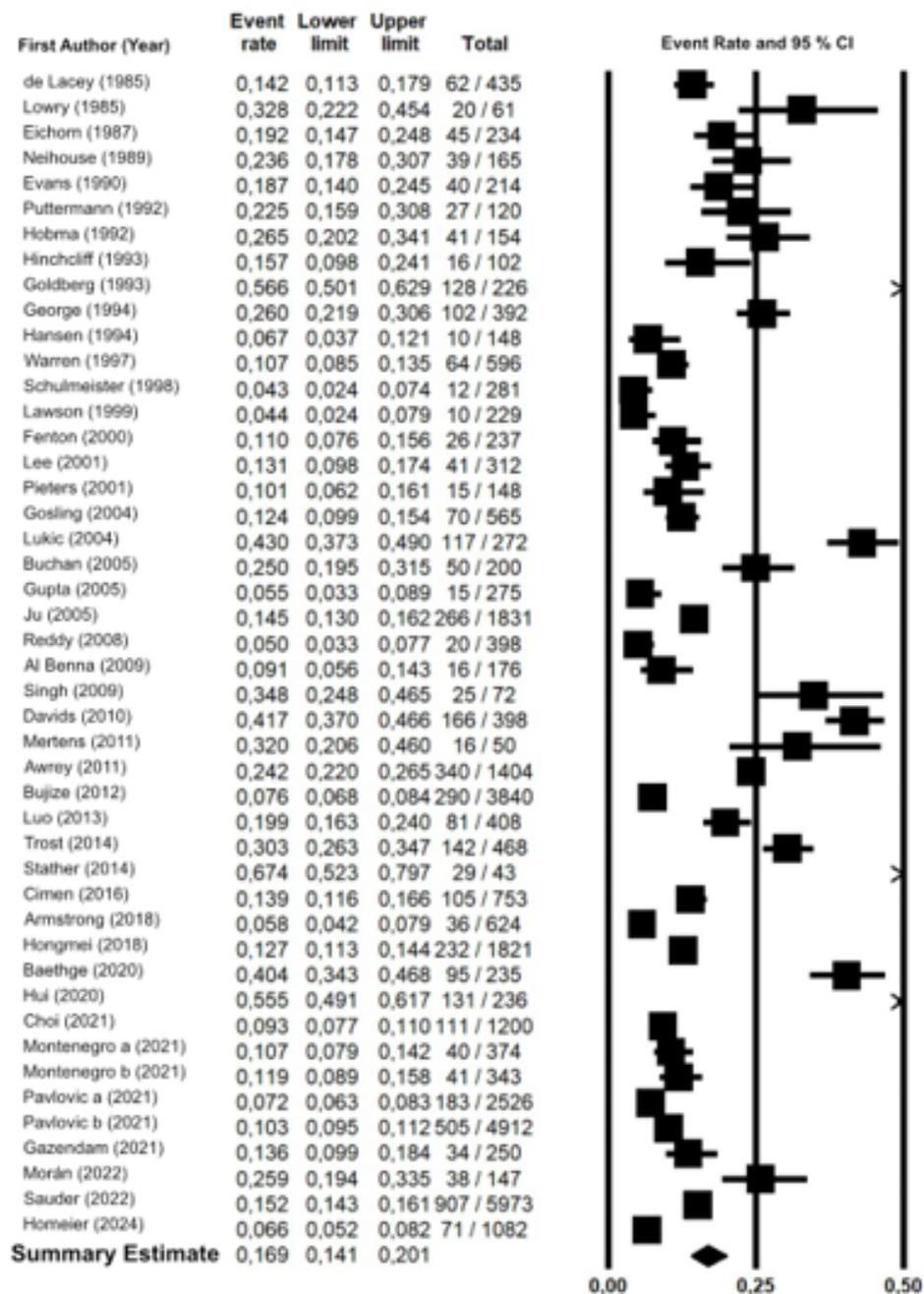
- Risiko um so höher, je länger die vorausgegangene AD-Behandlung

- Andrews PW, Kornstein SG, Halberstadt LJ, Gardner CO, Neale MC: Blue again: perturbational effects of antidepressants suggest monoaminergic homeostasis in major depression. *Frontiers in psychology* 2011; 2: 159.
- El-Mallakh RS, Briscoe B: Studies of Long-Term Use of Antidepressants. *CNS drugs* 2012; 26: 97-109.
- Viguera AC, Baldessarini RJ, Friedberg J: Discontinuing antidepressant treatment in major depression. *Harvard review of psychiatry* 1998; 5: 293-306.

Table. Quotation inaccuracy in medicine. Main results and heterogeneity estimates (46 studies with 31.382 quotations/references investigated)

	Summary estimate, %	95%-confidence interval, %	95%-prediction interval, %	I ² , %	tau ²
Quotation error (studies)					
Total errors (46)	16.9	14.1-20.1	5.0-46.0	98	0.503
Major errors (36)	8.0	6.4-9.9	2.0-26.0	94	0.466
Minor errors (36)	7.8	5.7-10.6	1.0-39.0	97	0.946
Secondary errors (18)	5.3	3.3-8.5	1.0-36.0	97	1.109

Figure 1. Forest plot of total quotation errors



Baethge & Jergas. Systematic Review and Meta-Analysis of Quotation Inaccuracy in Medicine. eingereicht

	Summary estimate, %	95%-confidence interval, %	95%-prediction interval, %	I ² , %
Quotation error (studies)				
Total errors (46)	16.9	14.1-20.1	5.0-46.0	98
Major errors (36)	8.0	6.4-9.9	2.0-26.0	94
Minor errors (36)	7.8	5.7-10.6	1.0-39.0	97
Secondary errors (18)	5.3	3.3-8.5	1.0-36.0	97



Substanzübergreifende Abhängigkeitskriterien nach ICD-10

Überbegriffe	Diagnostische Kriterien	
<u>3 von 6</u> der Kriterien müssen in <u>den letzten 12 Monaten gleichzeitig</u> vorhanden gewesen sein		
	1. Starkes Verlangen	Ein starker Wunsch oder eine Art Zwang, Alkohol zu konsumieren
	2. Kontrollverlust	Verminderte Kontrollfähigkeit bezüglich des Beginns, der Beendigung und der Menge des Konsums
	3. Entzugssymptome	Ein körperliches Entzugssyndrom bei Beendigung oder Reduktion des Konsums
	4. Toleranzentwicklung	Nachweis einer Toleranz, d.h., um die ursprünglich durch niedrige Dosen erreichte Wirkung hervorzurufen, sind zunehmend höhere Dosen erforderlich
	5. Einengung	Fortschreitende Vernachlässigung anderer Vergnügen oder Interessen zugunsten des Alkoholkonsums oder erhöhter Zeitaufwand, um diese zu beschaffen oder sich von den Folgen zu erholen
	6. Fortgesetzter Konsum	Anhaltender Alkoholkonsum trotz des Nachweises eindeutiger schädlicher Folgen

Quellenangaben: Weltgesundheitsorganisation (WHO): ICD-10. Hans Huber, 2010

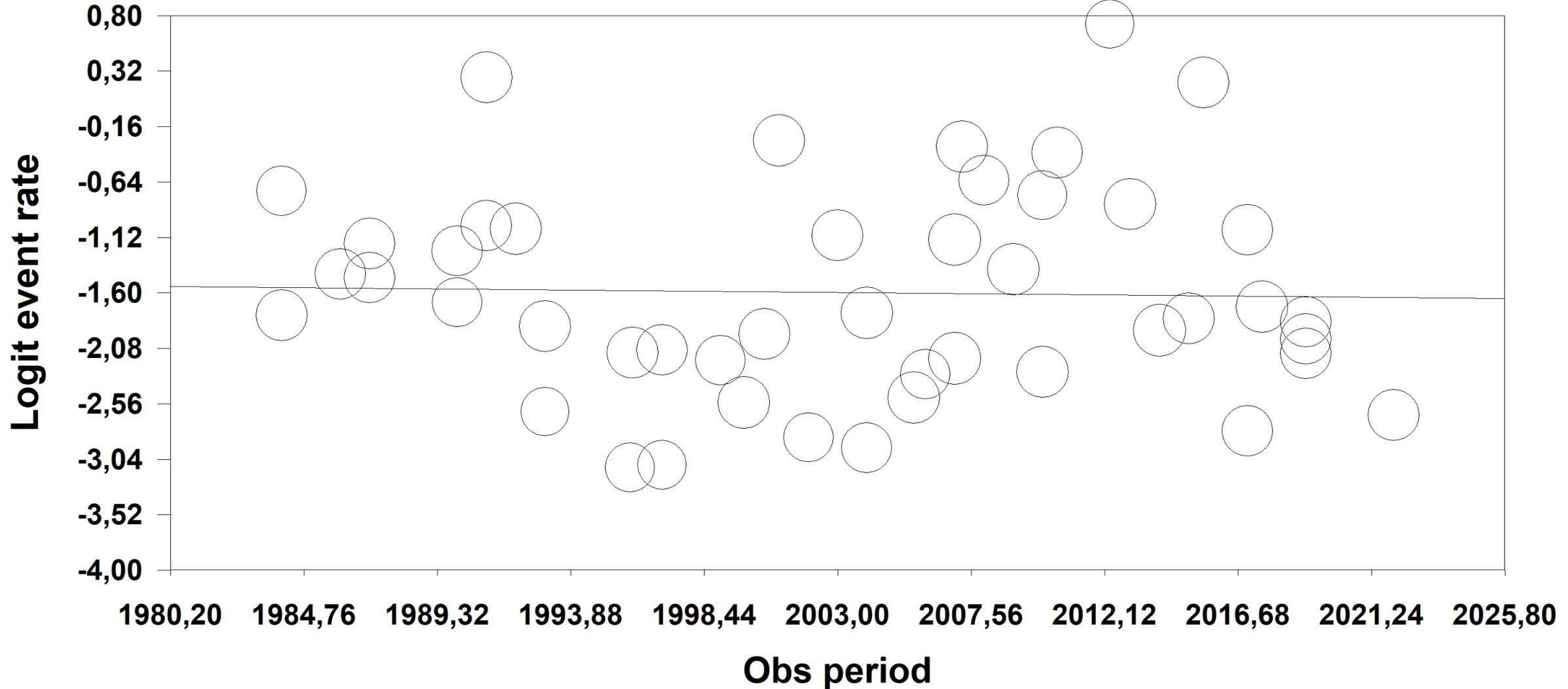
► Tab 3 Studienergebnisse.

Verfasser	Jahr	Anzahl Teilnehmer		Anzahl Patienten mit Entzugssymptomen		relative Häufigkeit		Art der Symptome (bei Placebo/Absetzen)	Enttrittszeitpunkt der Symptome nach dem Absetzen	Dauer der Symptome
		Placebo/ Absetzen	Kontrolle	Placebo/ Absetzen	Kontrolle	Placebo/ Kontrolle	Kontrolle			
Baastrup et al. [14]	1970	39	45	0	0	0,0	0,0	-	-	-
Rifkin et al. [13]	1975	12	1	1	1	0,08	1	<ul style="list-style-type: none"> ■ Schwindel, unruhiges Verhalten ■ Übelkeit ■ Schlafstörung 	1. Woche	<ul style="list-style-type: none"> ■ 1. Woche u. 6. Woche ■ 4 Tage: 1. Woche ■ 1 Nacht: 1. Woche
Grell et al. [12]	1982	21	1	6	1	0,29	1	Ängstlichkeit, Nervosität, erhöhte Reizbarkeit, Schlafstörung	nach einigen Tagen	1-2 Wochen
Christodoulou et al. [11]	1982	18	1	1	1	0,06	1	Schlafstörung; Benommenheit; taube Hände	2	nach 15 Tagen Lithiumwiederaufnahme
Goodnick [10]	1984	12	1	0	1	0,0	1	-	-	-
King u. Hillin [15]	1983	20	1	5	1	0,25	1	Ängstlichkeit; Reizbarkeit	2	1 Patient: 3 Tage Rest: Wochen bis Monate
King u. Hillin [15]	1983	4	1	3	1	-	1	1. Fall: Reizbarkeit, emotionale Instabilität, Traurigkeit; kurz anhaltende Euphorie-Episoden	4. Tag	3 Wochen (danach Lithiumwiederaufnahme)
								2. Fall: Ängstlichkeit, Besorgnis, Schlaflosigkeit, störende Träume, leichte Benommenheit, emotionale Instabilität	2-3. Tag	3 Wochen
								3. Fall: Reizbarkeit	2-3. Tag	2 Wochen
								4. Fall: manische Symptome	<1 Woche	2 ¹ (Jithiumwiederaufnahme)

¹keine Kontrollgruppe vorhanden/ Prä-post-Vergleich

²hierzu keine Angaben in der Literatur

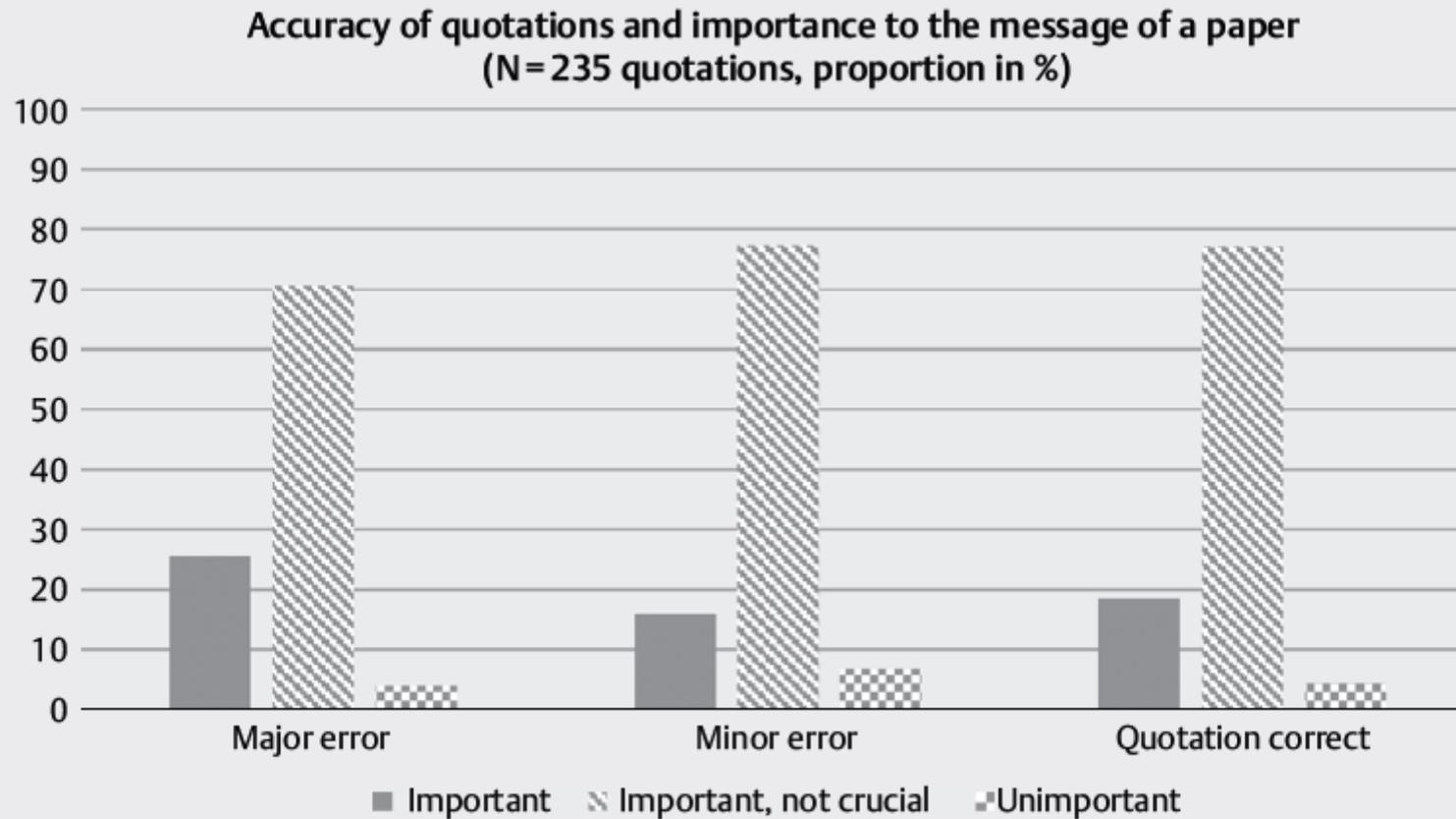
Regression of Obs period on Logit event rate



► **Table 2** Unambiguity, importance and correctness in the full sample and among first quotes only.

	Full sample (N= 235)	First quotes only (N= 165)
Unambiguity		
Unambiguous	202 (86%)	141 (85.5%)
Ambiguous	33 (14%)	24 (14.5%)
Importance		
High importance	46 (19.6%)	28 (17%)
Medium importance	178 (75.7%)	129 (78.2%)
Low importance	11 (4.7%)	9 (5.5%)
Correctness		
Correct	140 (59.6%)	93 (56.4%)
Minor error	44 (18.7%)	33 (20%)
Major error	51 (21.7%)	39 (23.6%)
Distortion of meaning (only major errors)	29 (12.3%)	22 (13.3%)
Quotation possible from abstract only	76 (32.3%)	55 (33.3%)

Baethge C. Importance, errors, and patterns of quotations to psychiatric original articles. *Pharmacopsychiatry* 2020; 53: 247-55



► **Fig. 1** Accuracy of quotations and importance to the message of a paper.

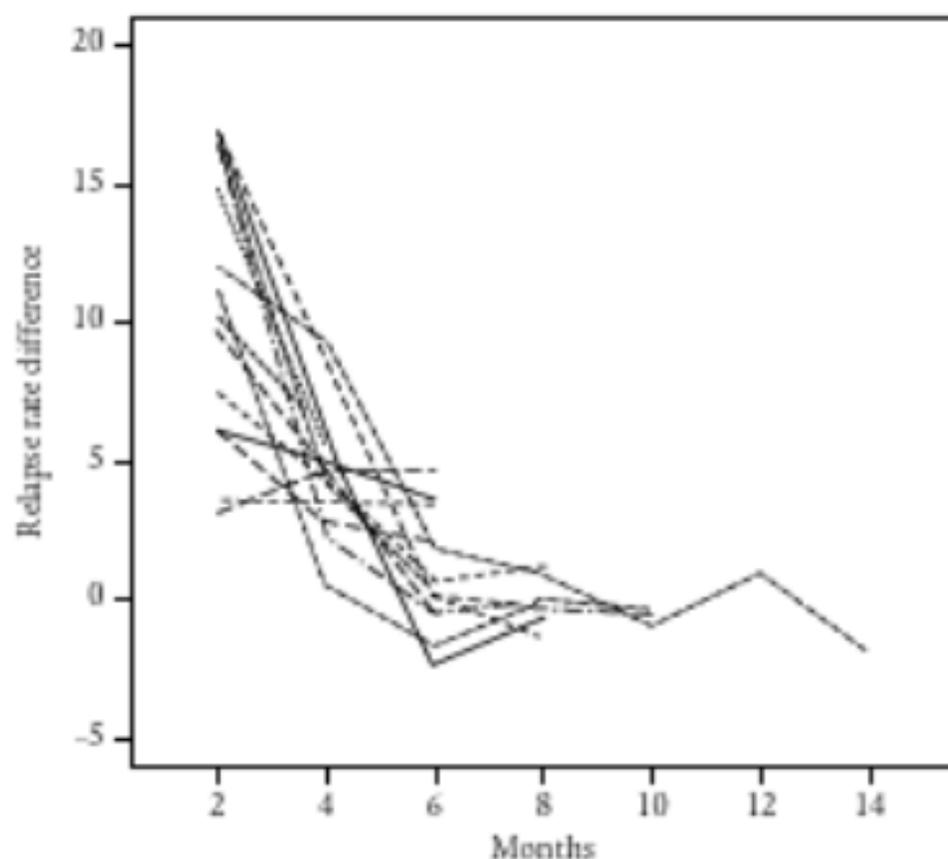


FIGURE 6.1 Relapse rate differences between drug and placebo arms at each double-blind phase time point in antidepressant maintenance studies.^a Each curve represents a study. SOURCE: Borges, S., et al. Review of maintenance trials for major depressive disorder: A 25-year perspective from the US Food and Drug Administration. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 75, 205–214. Copyright 2014, Physicians Postgraduate Press. Reprinted with permission.

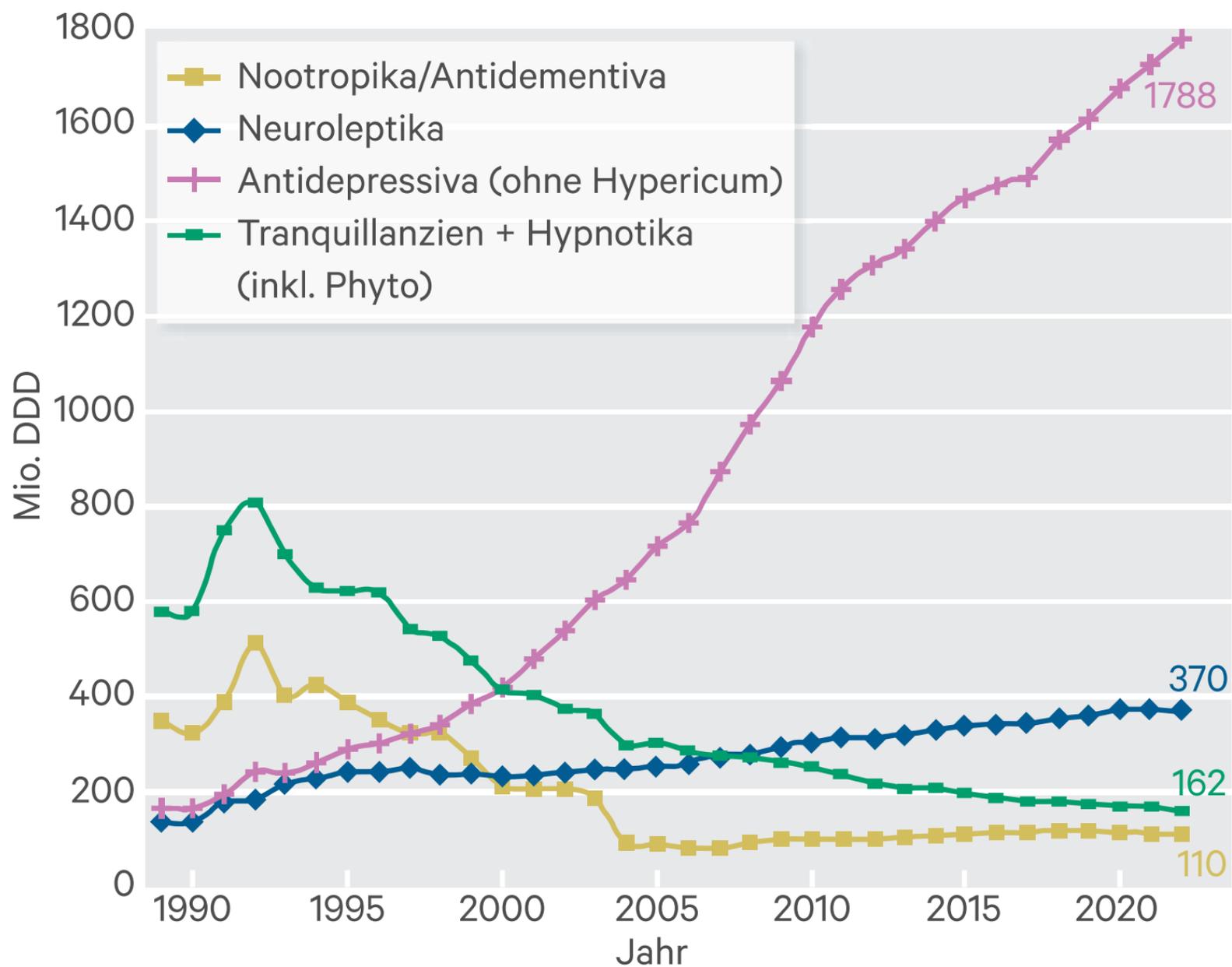


Abb. 1. Verordnungen (definierte Tagesdosen [DDD]) von Psychopharmaka zulasten der GKV (AVR 1995–2023) Schwabe, Paffrath, Ludwig, Klauber (Hg.), nach Fritze, PPT 2024;31(4):139-143

Übersichtsarbeit

Absetz- und Rebound-Phänomene bei Antidepressiva

Jonathan Henssler, Andreas Heinz, Lasse Brandt, Tom Bschor

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

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

Antidepressiva gehören zu den am häufigsten verschriebenen Medikamenten sowohl in der Psychiatrie, als auch in der Allgemeinmedizin. Im Jahr 2017 wurden in Deutschland über 1,5 Milliarden definierte Tage mit Antidepressiva im KV-System verordnet.

Deutsches Ärzteblatt | Jg. 116 | Heft 20 | 17. Mai 2019

SOP Absetzen von Antidepressiva

Tom Bschor, Anna Maria Kleemann

PSYCH up2date
2022; 16(03): 190-195

DOI 10.1055/a-1673-8792
PSYCH up2date

Januar 2022

Nervenarzt
<https://doi.org/10.1007/s00115-021-01243-5>
Angenommen: 24. November 2021

© The Author(s), under exclusive licence to Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2021



CME

Zertifizierte Fortbildung

Absetzen von Antidepressiva – Absetzsymptome und Rebound- Effekte

Übersicht und praktische Empfehlungen

T. Bschor^{1,2} · U. Bonnet^{2,3,4} · M. Pitzer^{2,5} · C. Baethge^{2,6} · K. Lieb^{2,7} · H.-J. Gertz^{2,8} · B. Müller-Oerlinghausen²



Wirkungen einer Arzneitherapie

Pharmakotherapie

- erwünschte Hauptwirkung
- Nebenwirkungen
- unerwünschte Arzneimittelwirkungen
- Intoxikationssymptome

Absetzen

- Entzugssymptome
- Wiederkehr der Krankheit
- Rebound

Charakteristika von Antidepressiva-Entzugssymptomen

- Vorherrschen unspezifischer körperlicher Symptome
- häufigste Symptome: Schwindel, Übelkeit, Kopfschmerz, Schlafstörungen, Gereiztheit/Stimmungs labilität
- rasches Auftreten meist innerhalb der ersten Woche (Höhepunkt meist nach 36-96 Stunden), ca. nach 3-5 Halbwertzeiten (HWZ)
- je kürzer HWZ, desto eher Entzugssymptome
- > 4 Wo. (8 Wo.) Einnahme erforderlich, dann aber Länge der Einnahme nur fraglich mit Risiko assoziiert
- spontane Rückbildung innerhalb von 2(-6) Wochen (je nach HWZ)
- überwiegend milde, reversible Symptomatik
- rasche und in der Regel vollständige Rückbildung bei Wiederaufnahme der Medikation

Häufigkeit von Antidepressiva-Entzugssymptomen?

- häufig nach Paroxetin, Venlafaxin, TZA, MAO-H.
- Fluoxetin und Agomelatin selten/keine Entzugssymptome
- meist kein schwerwiegendes Problem, solange Patienten aufgeklärt und ärztlich begleitet



The relationship between dose and serotonin transporter occupancy of antidepressants—a systematic review

Anders Sørensen¹, Henricus G. Ruhé^{2,3} and Klaus Munkholm^{4,5}

© The Author(s) 2021

Molecular Psychiatry; <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01285-w>

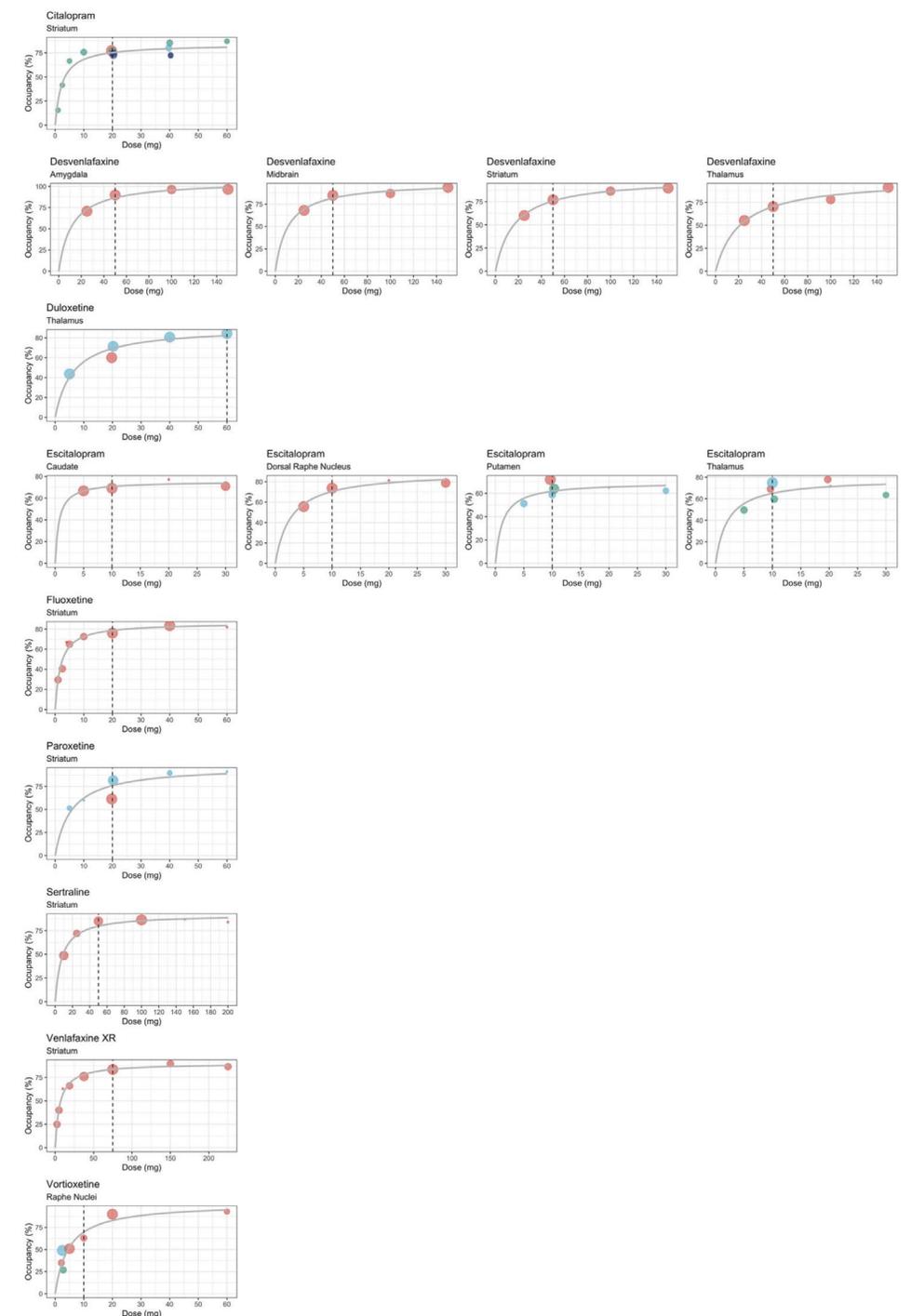


Fig. 1 Occupancy and dose relationship for antidepressants administered at four or more doses. The dose-occupancy relationship for antidepressants that were administered at four or more different doses (citalopram, desvenlafaxine, duloxetine, escitalopram, fluoxetine, paroxetine, venlafaxine, and vortioxetine), fitted according to a 2-parameter Michaelis–Menten model as $f(x, K, V_m) = \frac{V_m x}{K + x}$, where V_m is the horizontal asymptote (expressing maximum occupancy), x is the drug dose and the parameter K is the dose where the occupancy is halfway between 0 and V_m . The parameter estimates V_m and K for each model are provided in Supplementary Table 2. For each individual figure, studies are represented by uniquely colored dots; the size of the dots is proportional to the number of occupancy measures. Dashed vertical lines represent the usual minimum recommended dose.

All classes of drug that are prescribed to treat depression are associated with withdrawal syndromes. SSRI withdrawal syndrome occurs often and can be severe, and might compel patients to recommence their medication. Although the withdrawal syndrome can be differentiated from recurrence of the underlying disorder, it might also be mistaken for recurrence, leading to long-term unnecessary medication. Guidelines recommend short tapers, of between 2 weeks and 4 weeks, down to therapeutic minimum doses or half-minimum doses, before complete cessation. *Studies have*

Citalopram dose (mg)	SERT occupancy (%)
----------------------	--------------------

60.0	87.8%
40.0	85.9%
20.0	80.5%
19.0	80.0%
9.1	70.0%
5.4	60.0%
3.4	50.0%
2.3	40.0%
1.5	30.0%
0.8	20.0%
0.37	10.0%

SERT occupancy was calculated using the Michaelis-Menten equation of best fit derived by Meyer and colleagues.⁶⁰ Common clinical doses and doses corresponding to 10% decrements of SERT inhibition are displayed. These doses could be produced by a combination of tablets and liquid formulations. Approximations might be necessary. SERT=serotonin transporter.

Table 2: Derivation of SERT occupancy from citalopram dose using the Michaelis-Menten equation of best fit

FACHINFORMATION

Citalopram-Hormosan 20 mg/ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung

1 Tropfen Lösung enthält 1 mg Citalopram.

Wiederkehr der Krankheit

versus

Rebound

- verstärkte Rückkehr der Grundkrankheit
- oder
- erhöhtes Risiko für Rückkehr der Grundkrankheit

Studiendesign zur Frage:
**Erhöht eine Antidepressiva-Behandlung
das anschließende Rezidivrisiko?**

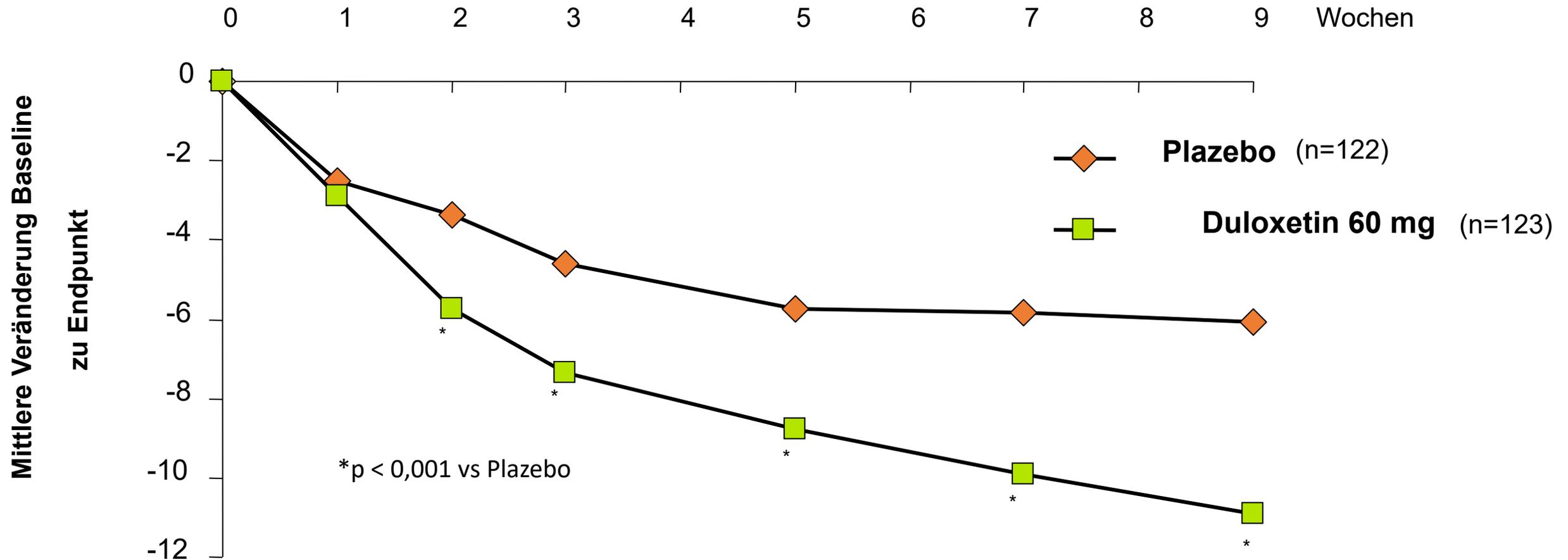
Remission

Antidepressivum

Placebo

Duloxetin - Wirksamkeit bei Depression (60 mg / 1 x täglich)

Veränderungen im HAMD₁₇ Gesamtwert



Studiendesign zur Frage:
**Erhöht eine Antidepressiva-Behandlung
das anschließende Rezidivrisiko?**

Remission

Antidepressivum

Placebo

Studiendesign zur Frage: Erhöht eine Antidepressiva-Behandlung das anschließende Rezidivrisiko?

Remission

Antidepressiva

placebo

4-12 Wo. |
Akuttherapie |

6 Monate
Erhaltungstherapie |

> 2 Jahre
Nachsorge |

evtl. + Psychotherapie (od. Gruppen)

NO!

AVAILABLE

Nationale VersorgungsLeitlinie

Unipolare Depression

Teilpublikation der
Langfassung



Version 3.0, Konsultationsfassung
AWMF-Register-Nr. nvl-002

6.1 Medikamentöse Erhaltungstherapie

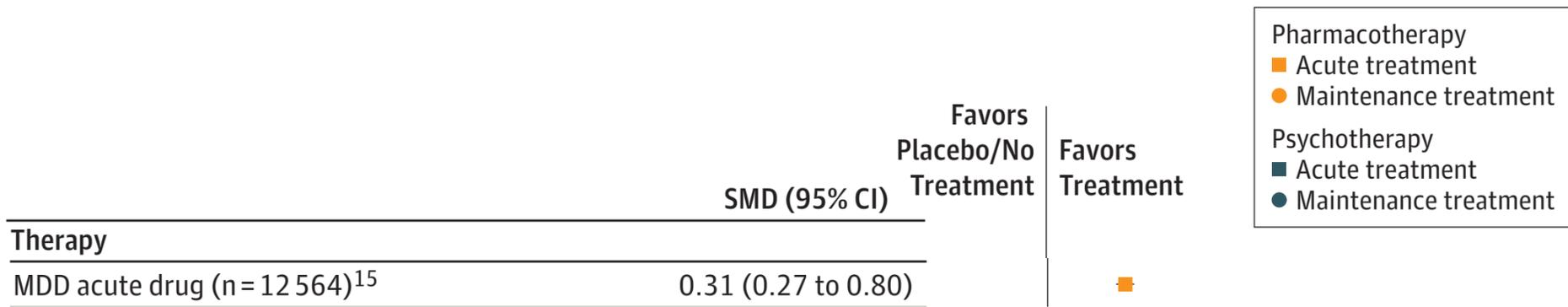
Empfehlung	Empfehlungs- grad
<p>6-1 modifiziert 2022</p> <p>Die Einnahme des Antidepressivums soll 6–12 Monate über die Remission einer depressiven Episode hinaus empfohlen werden. In dieser Erhaltungsphase soll das Antidepressivum in gleicher Dosierung wie in der Akutphase fortgeführt werden.</p>	<p>↑↑↑</p>

Efficacy of Pharmacotherapy and Psychotherapy for Adult Psychiatric Disorders

A Systematic Overview of Meta-analyses

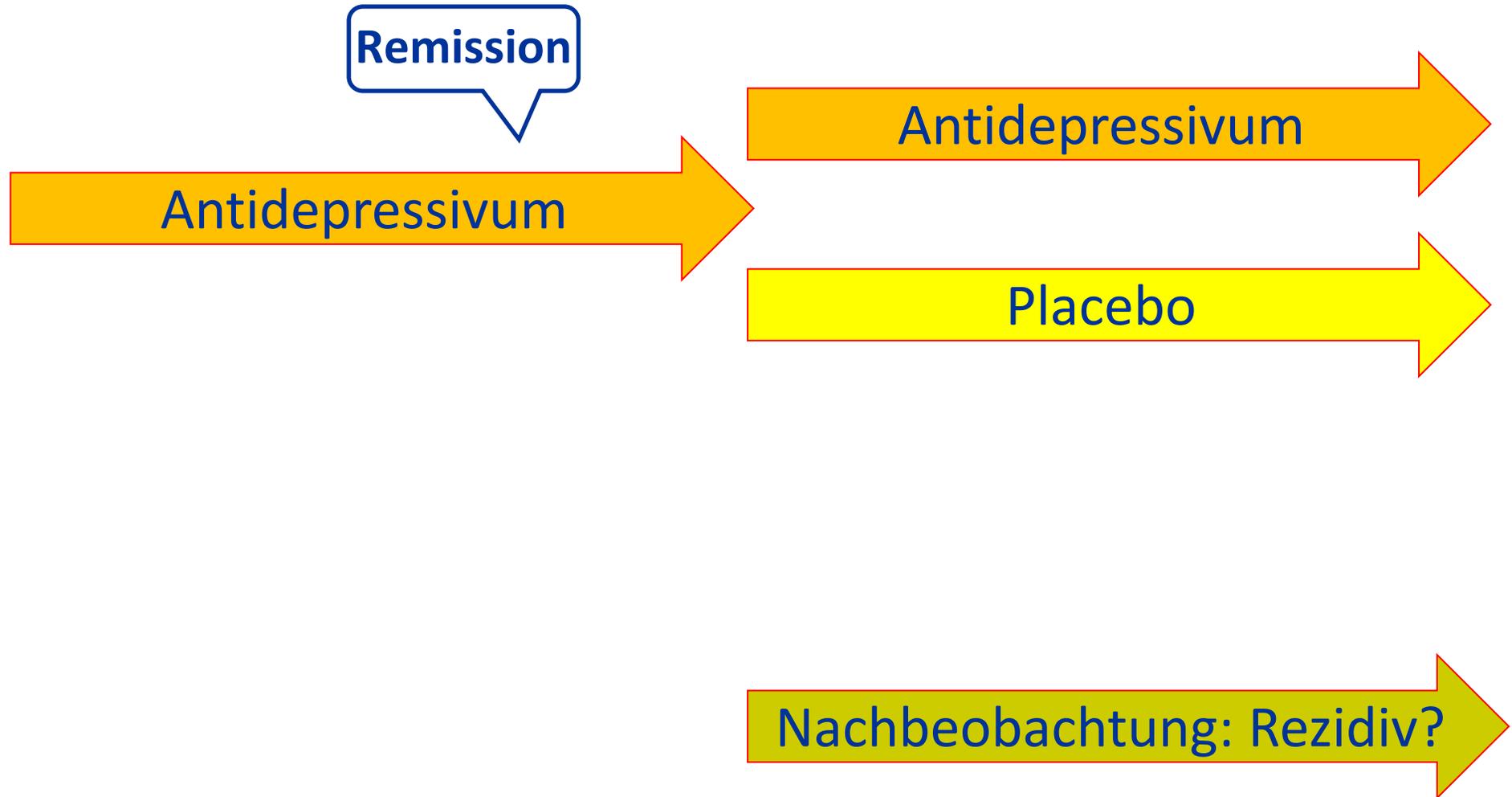
Maximilian Huhn, MD; Magdolna Tardy, MSc; Loukia Maria Spineli, MSc; Werner Kissling, MD; Hans Förstl, MD; Gabriele Pitschel-Walz, PhD; Claudia Leucht, MD; Myrto Samara, MD; Markus Dold, MD; John M. Davis, MD; Stefan Leucht, MD

Figure 1. Comparison of Effect Sizes in Meta-analyses of Acute and Maintenance Treatment in Pharmacotherapy and Psychotherapy



Interpretation von <i>d</i> nach Cohen (1988)	
kleiner Effekt	<i>d</i> = ab 0,2
mittlerer Effekt	<i>d</i> = ab 0,5
großer Effekt	<i>d</i> = ab 0,8

Design der Studien zur Erhaltungstherapie



Studiendesign zur Frage: Erhöht eine Antidepressiva-Behandlung das anschließende Rezidivrisiko?

