Hinweise für Ärzte und Ärztinnen:

Dieser Fachartikel zum Reduzieren und Absetzen von SSRI-Antidepressiva wurde von Dr. Mark Abie Horowitz vom Prince of Wales Hospital Sydney und Prof. Dr. David Taylor vom King's College London publiziert. Bitte lesen Sie den Fachartikel aufmerksam. Sollte Ihr Patient, Ihre Patientin Probleme beim Reduzieren und Absetzen von verordneten SSR-Antidepressiva haben, so sind diese real und sollten ernst genommen werden. Sie erhalten mit diesem Fachartikel eine Anleitung, um mögliche auftretende Absetzsymptome beim Reduzieren bzw. Absetzen von SSRI-Antidepressiva Ihrer Patienten zu vermeiden oder zumindest so gering, wie möglich zu halten. Im Anhang finden Sie konkrete Absetzschemata für die SSRIs Citalopram, Escitalopram, Paroxetin, Sertralin und Fluoxetin sowie eine Checkliste von beim Entzug auftretender Anzeichen und Symptome (DESS-Checkliste).

Eine neue Übersichtsstudie aus dem Jahr 2018 zeigt, dass die Häufigkeit, Dauer und Schwere von Antidepressivaentzugssymptomen bisher deutlich unterschätzt wurde und die bisherigen Behandlungsleitlinien nicht ausreichend sind. Die Studie konnte zeigen, dass Entzugssymptome beim Reduzieren und Absetzen von Antidepressiva durchschnittlich bei 56 % der Patienten auftreten; bei 46 % davon sind die Symptome schwerwiegend. Je länger die Einnahme dauert, desto wahrscheinlicher treten Entzugssymptome auf.

Dr. James Davies von der University Roehampton, London und Professor John Read von der University East London untersuchten 24 Studien von 1990 bis heute mit einer Gesamtteilnehmerzahl von über 4.000 Patienten, hauptsächlich aus den USA und Großbritannien. Adäquat berücksichtigt wurden auch die größten Untersuchungen per Betroffenenbefragungen, kontrollierte Studien wurden ein- sowie Studien mit Interessenkonflikten ausgeschlossen^[1].

Wichtigste Ergebnisse in der Übersicht:

- Bei durchschnittlich 56% der Patienten traten beim Reduzieren und Absetzen von Antidepressiva Entzugssymptome auf,^[2]
- bei 46% der Patienten waren diese schwerwiegend.^[3]
- Je länger die Einnahme dauert, desto wahrscheinlicher treten Entzugssymptome auf. [4]
- Die Zahl der Langzeiteinnahmen steigt. Etwa 50% der Betroffenen nahmen Antidepressiva mindestens 2 Jahre lang ein. [22], [23], [24], [25]
- Entzugserscheinungen können Wochen, Monate, schlimmstenfalls sogar Jahre anhalten
- 30% aller Befragten konnten auf unbestimmte Zeit ihrer Arbeit wegen der Entzugserscheinungen nicht mehr nachgehen.
- Mehrere Patientenerhebungen zeigten wenig ärztliche Unterstützung trotz häufiger schwerer Entzugssymptome.
- Die Behandlungsleitlinien in den USA und England sind nicht ausreichend und müssen überarbeitet werden. Das gilt auch für die deutschen Behandlungsleitlinien.

Die Studie wurde im Fachartikel "Absetzen von Antidepressiva und Neuroleptika: Überfällige ärztliche Hilfen" in der Fachzeitschrift "NeuroTransmitter" des BVDN (Berufsverband deutscher Nervenärzte) veröffentlicht. Eine Kopie des Beitrages liegt diesem Dokument bei. Zum Wohle Ihrer Patienten wäre es wünschenswert, wenn Sie diese wichtigen auf wissenschaftlichen Studien basierenden Ergebnisse zukünftig berücksichtigen würden.

Hinweis für den Patienten:

Nachdem ich auf den Fachartikel aufmerksam wurde, erkannte ich, wie wertvoll dieser für Betroffene sein kann, vor allem um Ärzte und Ärztinnen und insbesondere Psychiaterinnen und Psychiater davon zu überzeugen, die hier vorgestellte und empfohlene Absetzmethode beim Reduzieren und Absetzen von SSRI-Antidepressiva in Erwägung zu ziehen, um mögliche Entzugssymptome zu vermeiden oder so gering wie möglich zu halten und somit einen erfolgreichen Entzug zu ermöglichen.

Der Fachartikel wertet verschiedene Absetzstudien aus und zeigt, dass die offizielle (von Seiten der Psychiatrie empfohlene) lineare Absetzmethode deutlich häufiger zu Entzugssymptomen und Problemen beim Reduzieren und Absetzen von SSRI-Antidepressiva führt, als die hier vorgestellte hyperbolische Absetzmethode. In Foren und Facebookgruppen von Betroffenen wird schon länger das Reduzieren und Absetzen nach der 10 %-Methode empfohlen, da sich diese in der Praxis als erfolgreich bewährt hat. Diese Methode entspricht der hier vorgestellten hyperbolischen Absetzmethode. Dabei kann der Prozentsatz sowie der Zeitraum an den Patienten individuell angepasst werden. Im Anhang findest Du konkrete Absetzschemata für jedes SSRI-Antidepressiva.

Daher schrieb ich Dr. Horowitz per E-Mail an mit der Bitte den Text ins Deutsche übersetzen und in unserer Facebook-Gruppe sowie dem ADFD (Antidepressiva-Forum-Deutschland) veröffentlichen zu dürfen. Dr. Horowitz war erfreut und erlaubte dies. Hier meine Anfrage und seine Antwort zur Rechtssicherheit:

On Thu, Jul 15, 2021 at 8:32 AM Markus Hüfner wrote:

Dear Dr Horowitz,

I read with great interest your article "Tapering of SSRI treatment to mitigate withdrawal symptoms" in the Lancet Psychiatry Journal. I am a sufferer of withdrawal symptoms from Prozac and a member of the largest German-speaking forum by sufferers for sufferers, the ADFD (Antidepressants Forum Germany). We would be happy to translate your article and make it available to our members. I am also a moderator in a Facebook tapering group. I would also like to make the translated article available for reading there.

Please let me know if we may translate the article into German and make it available to our members.

The article would certainly be a great help in convincing doctors to follow your preferred tapering regimen to keep withdrawal symptoms as low as possible.

With kind regards Markus Huefner

Go for it Markus! Glad it can be of some help to you. Please send me a copy when you have translated it. Best of luck, Mark

Dr Mark Horowitz
BA, BSc, GDPsych, MSc, MBBS (Hons.), PhD
Clinical Research Fellow (UCL)
Study doctor on the RADAR trial
How to taper antidepressants
How to taper antipsychotics

Referenzen:

- 1. Davies J, Read J. A systematic review into the incidence, severity and duration of antidepressant withdrawal efects: Are guidelines evidence-based? Addict Behav. 2019;97:111-21.
- 2. Read J et al. Adverse emotional and interpersonal efects reported by 1829 New Zealanders while taking antidepressants. Psychiatry Res. 2014;216:67-73.
- 3. Read J et al. The interpersonal adverse effects reported by 1008 users of antidepressants; and the incremental impact of polypharmacy. Psychiatry Res. 2017;256:423-27.
- 22. Johnson CF et al. Reviewing long-term antidepressants can reduce drug burden: A prospective observational cohort study. Br J Gen Pract. 2012;62e773-9.
- 23. Mojtabai R, Olfson M. National trends in long-term use of antidepressant medications: Results from the U.S. National Health and Nutrition Examination Survey. J Clin Psychiatry. 2014;75:169-77.
- 24. Huijbregts KM et al. Long-term and shortterm antidepressant use in general practice: Data from a large cohort in the Netherlands. Psychother Psychosom. 2017;86:362-9.
- 25. Verhaak PFM et al. What proportion of initially prescribed antidepressants is still being prescribed chronically after 5 years in general practice? A longitudinal cohort analysis. BMJ Open. 2019;9:e024051.

Absetzmethode zur Verminderung von Entzugssymptomen beim Reduzieren und Absetzen von SSRI-Antidepressiva

von Mark Abie Horowitz, David Taylor

Lancet Psychiatry 2019; 6: 538–46 Online publiziert 05. März 2019

http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30032-X

Prince of Wales Hospital, Sydney, NSW, Australia

(M A Horowitz PhD); Health and Environment Action Lab, London, UK (M A Horowitz); and Institute of Pharmaceutical Science, King's College London, London, UK (Prof D Taylor PhD)

Korrespondenz an:

Dr Mark Abie Horowitz, Prince of Wales Hospital, Sydney, NSW 2031, Australia mark horo@hotmail.com

Deutsche Übersetzung:

Markus Hüfner und Marijana Babic.

Kontakt Übersetzer:

E-Mail: webautor@die-psychopharmaka-falle.de

Web: https://die-psychopharmaka-falle.de

Rechtlicher Hinweis:

Der vorliegende Fachartikel wurde mit der ausdrücklichen Erlaubnis von Dr. Horowitz möglichst wortgetreu aus dem Englischen übersetzt. Eine etwaige Haftung wird nicht übernommen, die Übersetzung dient lediglich der Information. Einige Fachbegriffe wurden dabei in den Fußnoten, die im Ursprungstext nicht vorhanden sind, zur besseren Verständlichkeit erläutert oder in Klammern mit dem Vermerk "Anmerkung des Übersetzers", kurz "Anm. d. Ü.". Wer sich tiefer in die Materie einarbeiten will, kann den Originaltext mit der dort zitierten Literatur heranziehen. Dieser ist über *The Lancet Psychiatry* kostenpflichtig für 30 \$ einmalig erwerbbar:

https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366(19)30032-X/fulltext

Der Originalartikel, die darin enthaltenen Grafiken und Tabellen sowie die vollständige deutsche Übersetzung unterliegen dem Urheberrecht und dürfen nicht publiziert werden, es sei denn der Autor des Originalartikels erlaubt dies. Die Weitergabe zum Zweck der Information an behandelnde Ärzte und Patienten ist erlaubt und erwünscht.

Zusammenfassung

Alle Klassen von Medikamenten, die zur Behandlung von Depressionen verschrieben werden, werden mit Entzugssyndromen assoziiert. Das SSRI-Absetzsyndrom tritt häufig auf und kann schwerwiegend sein, so dass Patienten gezwungen sein können, ihre Medikation wiederaufzunehmen. Obwohl das Absetzsyndrom von einem Wiederauftreten der zugrunde liegenden Störung unterschieden werden kann, kann es auch mit einem Wiederauftreten der Störungssymptome verwechselt werden, was (wiederum) zu einer langfristigen unnötigen Medikamenteneinnahme führen kann. (Psychiatrische) Leitlinien empfehlen einen kurzen Absetzprozess von 2 bis 4 Wochen bis auf die therapeutische Minimaldosis (die im Beipackzettel empfohlene Minimaldosis, Anm. d. Ü.) oder die halbe Minimaldosis, bevor das Medikament vollständig abgesetzt wird. Studien haben gezeigt, dass diese Reduzierungsprozesse nur minimale Vorteile gegenüber einem abrupten Absetzen haben und von den Patienten oft nicht toleriert werden. Ein Absetzen über mehrere Monate bis hin zu Dosen, die deutlich unter der therapeutischen Minimaldosis liegen, hat einen größeren Erfolg bei der Reduzierung der Entzugssymptome gezeigt. Andere Typen von Medikamenten, die mit Entzugssymptomen assoziiert werden, etwa Benzodiazepine, werden schrittweise abgesetzt, um deren biologischen Effekt auf die Rezeptoren^a durch festgelegte Mengen zu reduzieren und damit Entzugssymptome abzuschwächen. Diese Dosisreduktionen werden mit exponentiell basierten Absetzprogrammen durchgeführt, die sehr kleine Dosen erzielen. Diese Methode könnte für das Absetzen von SSRIs von Bedeutung sein. Wir untersuchten die PET-Bildgebungsdaten (PET = Positronen-Emissions-Tomographie, Amn. d. Ü.) der Serotonin-Botenstoff-Besetzung durch SSRIs und fanden heraus. dass eine hyperbolische Dosisreduktion von SSRIs deren Effekt auf die Serotonin-Botenstoff-Hemmung in linearer Weise reduziert. Wir schlagen daher vor, dass SSRIs hyperbolisch und langsam auf Dosen reduziert werden sollten, die weit unter den therapeutischen Minimaldosen liegen, in Übereinstimmung mit den Absetzschemata für andere Medikamente, die mit Entzugssymptomen assoziiert werden. Die Entzugssymptome werden dann verringert.

Einführung

Viele Medikamente werden mit Entzugssyndromen assoziiert, am häufigsten diejenigen, die auf das kardiovaskuläre System (Herz-Kreislauf-System, Anm. d. Ü.) und das Zentrale Nervensystem wirken. [1] Alle wichtigen Klassen von Antidepressiva - Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer), trizyklische Antidepressiva, SSRIs (Selektive-Serotonin-Wiederaufnahmehemmer) und SNRIs (Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer) werden mit Entzugssymptomen beim Absetzen assoziiert. [2]. [3] Der Begriff "Absetzsyndrom" wurde geprägt, um das (spezifische) Entzugssyndrom im Zusammenhang mit Antidepressiva zu beschreiben. [4] Das SSRI-Absetzsyndrom, wie es im DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Diagnostisches und statistisches Handbuch der psychischen Störungen) beschrieben [5] und in der Checkliste "Discontinuation Emergent Signs and Symptoms (DESS, siehe Anhang 1)"- "Checkliste von beim Entzug auftretender Anzeichen und Symptome" [6] erfasst ist, beinhaltet eine Vielzahl von somatischen (körperlichen) und psychischen Symptomen (Abbildung 1).

Quelle: https://www.gesundheit.de/wissen/haetten-sie-es-gewusst/medizinische-begriffe/was-ist-ein-rezeptor

^aDas Wort Rezeptor leitet sich von dem lateinischen Wort recipere ab, was "aufnehmen" oder "empfangen" bedeutet. Ganz einfach erklärt könnte man einen Rezeptor als Andockstelle einer Zelle, typischerweise der Zelloberfläche, bezeichnen. Wenn Botenstoffe, Proteine oder Hormone den Rezeptor erreichen, lösen sie ein spezifisches Signal in der Zelle aus. Als Metapher wird häufig das Bild von Schlüssel (Botenstoff) und Schloss (Rezeptor) gewählt – nur wenn beide zusammen passen, kommt es zur Reaktionsauslösung.

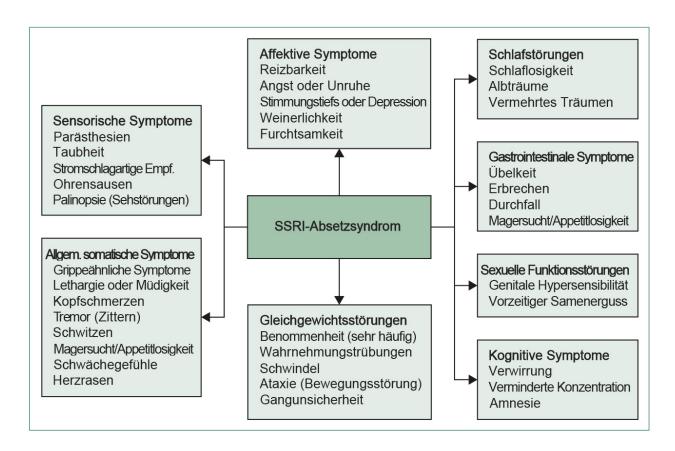


Abbildung 1: Symptome des SSRI-Absetzsyndroms

SSRI-Entzugssymptome können, teilweise, den Symptomen von Angstzuständen oder Depressionen ähneln, gegen die das Medikament ursprünglich verabreicht wurde. Das Absetzsyndrom kann jedoch von einem Rückfall oder einem Wiederauftreten der zugrunde liegenden Störung unterschieden werden, da es schnell auftritt (eher innerhalb von Tagen als von Wochen), Schnell auf die Wiedereinnahme des SSRI anspricht (im Allgemeinen innerhalb von Stunden, sicherlich innerhalb von Tagen), Und somatische und psychologische Symptome aufweist, die sich von der ursprünglichen Erkrankung unterscheiden (einschließlich Schwindel, Übelkeit und stromschlagartigen Empfindungen). Das Absetzsyndrom kann als depressives Rezidiv (Rückkehr der Depression, Anm. d. Ü.) fehldiagnostiziert werden, was zu einer anhaltenden Behandlung von Patienten führt, die diese möglicherweise nicht benötigen; allerdings ist nicht gesichert, wie häufig dies auftritt.

SSRI-Entzugssymptome treten bei vielen Patienten auf, wobei die berichtete Häufigkeit von 42 % bis 100 % für *Paroxetin*,[6],[15-18] und von 9 % bis 77 % für *Fluoxetin*,[6],[15],[17],[18] mit einer mittleren Rate von 53,6 % für SSRIs in 14 Studien, die den Antidepressiva-Entzug untersucht haben, variiert.^[13] Die Häufigkeit und der Schweregrad scheinen von der Halbwertszeit^a und den Rezeptoraffinitäten^b, der Behandlungsdauer und -dosis, der Absetzmethode und individuellen Patientencharakteristika, möglicherweise einschließlich Antizipationseffekten^c, beeinflusst zu werden.^{[3],[9],[19]} Eine systematische Übersichtsarbeit identifi-

^aHalbwertszeit ist die Zeitspanne, innerhalb derer eine dem Organismus zugeführte Substanz von diesem um die Hälfte abgebaut wird, längere Halbwertszeiten erleichtern in der Regel das Reduzieren und Absetzen von Psychopharmaka

^bFähigkeit eines Medikamentes, sich durch Komplexbildung an einen Rezeptor zu binden, hier Serotoninrezeptoren bzw. bei SNRI zusätzlich Noradrenalin-Rezeptoren; s. Pschyrembel

^cErwartung und Erwartungshaltung des Patienten bzgl. der Behandlung

zierte fünf Studien, die den Schweregrad von Entzugseffekten untersuchten, und berichtete, dass fast die Hälfte der Teilnehmer, die Entzugseffekte erlebt hatten, die äußerste Möglichkeit auf der Skala wählten, die ihnen zur Beschreibung des Schweregrads dieser Effekte zur Verfügung stand.^[13] Die Absetzphase (14 Tage nach dem Absetzen) ist außerdem mit einem 60 %- Anstieg der Suizidversuche im Vergleich zu bisherigen Nutzern von Antidepressiva assoziiert (das erhöhte Suizidrisiko wird daher dem Entzugsprozess und nicht der Nicht-Behandlung der Depression zugeschrieben).^[20]

Das SSRI-Absetzsyndrom kann wesentlich länger dauern als 1-2 Wochen^[13], wie bisher angenommen.^[4] In einer Studie dauerten die Entzugssymptome im Allgemeinen bis zu 6 Wochen, wobei ein Viertel der Patienten über Symptome berichtete, die länger als 12 Wochen andauerten.^[18] Eine andere Studie gibt an, dass das Absetzsyndrom bei 86,7 % der Befragten mindestens 2 Monate, bei 58,6 % mindestens 1 Jahr und bei 16,2 % mehr als 3 Jahre gedauert hatte.^[21] In Fallberichten werden Symptome beschrieben, die ein Jahr oder länger dauern.^{[22],[23]}

Die zunehmend langfristige Einnahme von SSRIs (fast die Hälfte der Patienten in Großbritannien, die Antidepressiva einnehmen, tun dies länger als zwei Jahre)^{[19],[24]} ist zum Teil darauf zurückzuführen, dass Patienten aufgrund der abschreckenden Natur des Absetzsyndroms nicht bereit sind, die Medikation zu beenden,^{[19],[25]} und dass es nur wenige Informationen darüber gibt, wie man das Absetzsyndrom abmildern kann.^{[19],[25]} Ärzte beklagen, dass nicht ausreichend Anleitung existiert, wie man beim Absetzen vorgehen sollte.^[19]

SSRIs absetzen

Leitlinien empfehlen ein kurzfristiges Absetzen von SSRIs anstelle eines abrupten Absetzens, um Entzugssymptome zu vermeiden. Das *National Institute for Health and Care Excellence*, ^[26] die *British Association for Psychopharmacology*, ^[12] das *Monthly Index of Medical Specialities* ^[27] sowie *UpToDate* ^[28] empfehlen das Absetzen in einem Zeitraum von 2 bis 4 Wochen mit einer linearen Dosisreduktion bis zur minimalen therapeutischen Dosis bzw. der Hälfte der minimalen therapeutischen Dosis, vor dem vollständigen Absetzen. Diese Leitlinien legen nahe, dass *Fluoxetin* nicht reduziert werden muss, ^[28] oder dass *Fluoxetin* bei hohen Dosen über einen Zeitraum von 2 Wochen reduziert werden kann. ^[27] Die Empfehlungen der Arzneimittelhersteller wurden in einer systematischen Überprüfung als genauso *"vage und unspezifisch"* eingestuft. ^[29]

In randomisierten Studien zeigte ein Absetzen über einen Zeitraum von bis zu 14 Tagen entweder keine^[16] oder nur eine minimale^[30] Abnahme der Schwere der Entzugssymptome im Vergleich zum abrupten Absetzen.^[31] Aus diesen Studien wurde allgemein gefolgert, dass längere Reduzierungsmodelle erforderlich sind.^{[3],[32]} Tatsächlich zeigten Studien, in denen über einen Zeitraum von mehreren Monaten reduziert wurde^[33-35], bessere Ergebnisse (Tabelle 1). In einer Studie senkte eine Reduktion von *Paroxetin* um 10 mg alle 2 Wochen die Entzugshäufigkeit von 33,8 % auf 4.6 %.^[33] Wenn die Patienten, die in dieser Studie Entzugssymptome hatten, wieder mit der Medikation begannen und dann alle 2-4 Wochen um 5 mg reduzierten, konnten Entzugssymptome erfolgreich vermieden werden.^[33] In einer anderen Studie traten bei Patienten, die ihre SSRI-Dosis über einen Zeitraum von bis zu 4 Monaten reduzierten, 5,1 Absetzerscheinungen und -symptome auf, verglichen mit 11,7 Absetzerscheinungen und -symptomen bei Patienten, die abrupt absetzten.^[34]

In einer anderen Studie mit Paroxetin traten bei Patienten, die ihre Dosis über eine durch-

Studie/Forscher	Anzahl Patienten	Medikation	Absetz-Zeitraum	niedrigste Dosis vor Null	Ergebnis (% mit Absetz-Syndrom oder DESS-Score	Erfolgsquote	Kommentar
	895; durchschnittlicher Antidepressiva-Gebrauch 2-5 Jahre	Paroxetin, Venlafaxin	Durchschnitt 56 Tage (IQR 28-84 Tage)	0,5 mg (Paroxetin) 1,0 mg (Venlafaxin)	71% konnten absetzen	N/A	Patienten miteingeschlossen, die zuvor ernsthafte Entzugssyndrome hatten
Tint et al. 2008	28	SSRI, Venlafaxin	3 Tage; 14 Tage	unbekannt	46% (3 Tage); 46% (14 Tage)	N/A	kein Unterschwied zwischen einem Absetzzeitraum von 3 Tagen und 14 Tagen
Baldwin et al. 2006	249	Paroxetin (N=115) Escitalopram (N=134)	7 Tage; 14 Tage	10 mg (Paroxetin) 5 mg (Escitalopram)	DESS 5 · 4 (SD 8 · 3) für Paroxetin; DESS 3 · 2 (SD 4 · 8) für Escitalopram; kein Unterschied zwischen 7 und 14 Tagen	N /A	kein Unterschied zwischen 7 Tagen und 14 Tagen Absetz- periode (aber in beiden Fällen leicht bessere Ergebnisse als beim abrupten Absetzen in anderen Studien)
Himei und Okamura 2006	385	Paroxetin	AD (N=80); Entzug 2 Wochen - 4 Monate (N=52)	10 mg	33 ·8 % (AD); 4 · 6 % (schrittweiser Entzug)	7 · 4	36 Patienten mit Entzugssyndrom begannen mit der Wiederein- nahme von Paroxetin und setzten alle 2-4 Wochen 5 mg ab, ohne dass die Symptome wiederauftraten
van Geffen 2005	74	Fluvoxamin, Fluoxetin, Paroxetin, Citalopram	AD (N=14); Entzugs- zeitraum 2 Wochen - 4 Monate (N=52)	unbekannt	86% (AD); 4 · 6 (schrittweises Absetzen)	1 · 65	Signifikante Abnahme der Entzugssymptome zwischen schrittweisem Absetzen und abruptem Absetzen
Murata et al. 2010	56	Paroxetin	AD (N=23); schrittweiser Entzug im Durchschnitt 36 · 6 Wochen Reichweite 2-197 Wochen, (N=33)	10 mg	78 · 2 % (AD); 6 · 1 (schrittweiser Entzug)	12	Erfolgsquote von 55 · 8 unter den Bedingungen einer eindimensionalen logistischen Regression* beim schrittweisen Entzug im Vergleich zum abrupten Absetzen
				zug); AD = abrupt discontinuat - essiva schrittweise abset 	 tion (abruptes Absetzen); N/A = not applicable (nicht anwen zten	dbar)	* Form der Regressionsanalyse in der Stochastik

schnittliche Dauer von 38,6 Wochen (Bereich von 2-197 Wochen), abgestimmt auf die jeweilige Person, reduzierten, bei 6,1 % Entzugssyndrome auf, verglichen mit 78,2 % bei abruptem Absetzen (Tabelle 1). [35] Absetzstreifen für Antidepressiva (sogenannte *Tapering-Strips*, Anm. d. Ü.), bei denen die Medikation auf kleine Mengen der minimalen therapeutischen Dosis reduziert wird (z. B. 0,5 mg für *Paroxetin* und *Citalopram*), haben vorteilhafte Ergebnisse gezeigt; 71 % von 895 Patienten, von denen 97 % zuvor einen Entzug erlebt hatten, waren in der Lage, ihre Medikation über einen Zeitraum von durchschnittlich 56 Tagen (IQR 28-84 Tage) abzusetzen. [14] Mehrere Fallstudien stützen ebenfalls die Theorie einer besseren Wirksamkeit eines langsameren Absetzens. [36-38] In einem aufschlussreichen Fall war eine mehrmonatige Reduktion auf eine durchschnittliche Dosis von 6,25 mg Sertralin pro Tag erforderlich, um Entzugssymptome bei einem Mann zu vermeiden, dessen entzugsbedingte orthostatische Hypotonie eine objektive Messung erlaubte. [36]

Zwei Studien aus dem Jahr 2018 bestätigen, dass kürzere Reduktions-Modelle, wie sie in den Leitlinien empfohlen werden, nicht effektiv sind. Eine Studie fand heraus, dass eine Reduktion über 4 Wochen nicht durchführbar war, wobei 60 % der Patienten (51 von 85) ihre Medikamente über 4 Monate reduzierten. Eine andere Studie, die weitgehend lineare Reduzierungen mit finalen Dosen in Höhe der therapeutischen Mindestdosis (oder der Hälfte dieses Wertes) verwendete, fand heraus, dass nur 37 % der Patienten (26 von 71) in der Lage waren, ihre Medikamente abzusetzen. Eine große Studie mit 400 Patienten zeigte ein signifikant geringeres Rückfallrisiko, wenn die Antidepressiva schrittweise (>14 Tage) statt schnell (1-7 Tage) abgesetzt wurden.

Neurobiologie des Entzugs und dessen Handhabung

Das Konzept des Absetzens/Ausschleichens von SSRIs basiert auf der Überlegung, dass biologische Systeme auf diese Weise mehr Zeit haben, sich an die Verringerung des verfügbaren Liganden^b anzupassen, wodurch die Intensität der Entzugssymptome verringert wird. [3].[12].[32].[42] Rezeptoren, die durch ein Medikament aktiviert werden, werden oft herunterreguliert oder weisen eine reduzierte Empfindlichkeit auf, um die Homöostase^c aufrechtzuerhalten. [43] Ein abruptes Absetzen des Medikaments stört das homöostatische Gleichgewicht, was zu einer verminderten Stimulation führt, die als Entzugssymptome erlebt werden und die oft entgegengesetzt zur ursprünglichen Wirkung des Medikaments sind. [43] Zum Beispiel ist das Entzugssyndrom von trizyklischen Antidepressiva, die eine starke anticholinerge^d Wirkung haben, durch cholinerge^e Effekte gekennzeichnet. [44] Eine Anpassung an die Medikation ist bei langfristiger und hoch dosierter Einnahme wahrscheinlicher. [45].[46] Medikamente mit kürzerer Halbwertszeit erzeugen Entzugssymptome mit größerer Häufigkeit, höherem Schweregrad und schnellerem Einsetzen als Medikamente mit längerer Halbwertszeit, wahrscheinlich, weil ihr Entzug mit einer schnelleren Abnahme der

^a lageabhängiger Blutdruckabfall, z.B. wenn eine aufrechte Körperhaltung eingenommen wird, wie vom Liegen oder Sitzen in plötzliches Aufstehen; s. Pschyrembel

Liganden: in der Biochemie Moleküle oder Ionen, die reversibel und nicht-kovalent mit einem zellulären Rezeptor interagieren, der dadurch aktiviert [Agonist] oder inaktiviert [Antagonist] wird, um Informationen an die Zelle weiter zu geben; s. Pschyrembel

^c Aufrechterhalten eines Gleichgewichtzustandes eines dynamischen Systems [hier Stoffwechsel im Gehirn] durch interne Selbstregulation mithilfe von Regelkreisen zwischen Hypothalamus, Hormon- und Nervensystem, auch Autoregulation genannt; s. Pschyrembel.

^d Als anticholinerg bezeichnet man in der Medizin Wirkungen, die sich aus der Hemmung des Neurotransmitters Acetylcholin ergeben.

^e z.B. Unruhe, Erregung, Angst, Halluzinationen, Krämpfe, Atemdepression, Bewusstseinsstörung, Mundtrockenheit, Verstopfung, Herzrasen, siehe Wikipedia

verfügbaren Liganden-Menge in Verbindung steht. [45], [47], [48] Entzugssymptome können in der Regel durch die Wiedereinführung des abgesetzten Wirkstoffs beseitigt werden, wodurch das System wieder in ein homöostatisches Gleichgewicht zurückkehrt. [43]

Der Hauptansatz zur Abschwächung der Entzugssymptome besteht darin, die Geschwindigkeit, mit der dieses Gleichgewicht gestört wird, zu reduzieren, um dem System Zeit für die Anpassung an die gesunkenen Liganden-Spiegel zu geben und so die Entzugssymptome auf ein erträgliches Maß zu begrenzen.^[45] Dieser Prozess wird entweder durch die Substitution (Ersetzen, Anm. d. Ü.) eines länger wirkenden Medikaments vor dem Absetzen/Reduzieren oder durch das langsame Reduzieren eines Medikaments mit kurzer Halbwertszeit erreicht.^{[45],[48]}

Bemerkenswert ist, dass eine Verringerung der Medikation um konstante Mengen (lineares Absetzen) im Laufe der Zeit zu immer schwereren Nebenwirkungen führt. [45], [48], [49] Dieser Effekt ist wahrscheinlich eine Folge des hyperbolischen Dosis-Wirkungs-Verhältnisses zwischen einem Medikament und einem Rezeptor, die dem Gesetz der Massenwirkung folgt, [50] wie es für die Wirkung von Diazepam auf seinen Zielrezeptor, γ-Aminobuttersäure A (GABA-A, Abbildung 2A), typisch ist. Folglich lauten die Absetzempfehlungen für Benzodiazepine, immer kleinere Dosisreduktionen vorzunehmen, während man sich dem Nullpunkt nähert; [45], [48], [49] "stop slow as you go low" (umso langsamer reduzieren, je niedriger die Dosis ist). [1]

Die Entwöhnungsrichtlinien für Benzodiazepine empfehlen eine Dosisreduktion, die proportional zur aktuellen Dosis ist (meist eine 10 %ige Reduktion), was zu exponentiell abnehmenden Modellen führt, im Gegensatz zu einer linearen Reduktion. [45],[49],[52] Zum Beispiel würde ein Absetzen von 20 mg *Diazepam* mit einer Rate von 10 % pro Woche eine Reduktion von 2 mg in der ersten Woche bedeuten. In der zweiten Woche würde die kumulative Reduktion 3,8 mg betragen (eine weitere Reduktion um 1,8 mg), in der dritten Woche 5,42 mg (eine weitere Reduktion um 1,62 mg), und so weiter (Abbildung 2B).

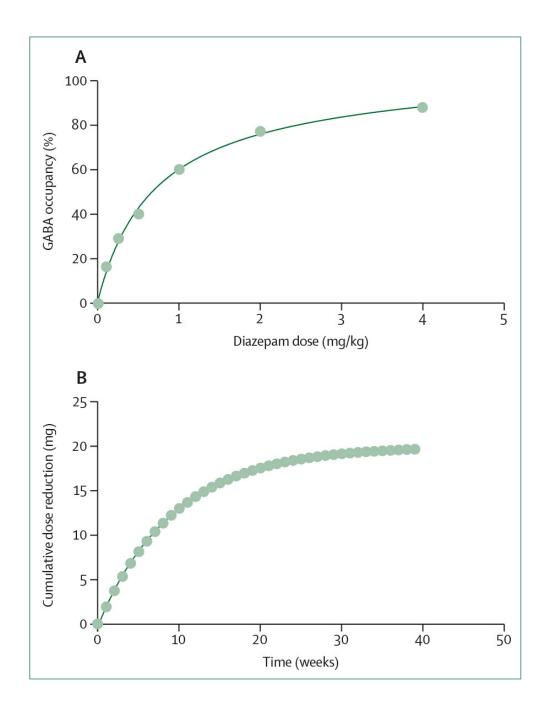


Abbildung 2: Empfohlenes Absetzschema für Diazepam basierend auf dessen Dosis-Wirkungs-Verhältnis

- (A) Verhältnis zwischen Diazepam-Dosis und Wirkung an GABA-A-Rezeptoren bei nicht-menschlichen Primaten. Adaptiert von Brouillet und Kollegen.^[51]
- (B) Reduktion der Diazepam-Dosis, empfohlen in den Absetz-Richtlinien für 20 mg Diazepam (10 % Dosisreduktion pro Woche). [45]. [49] GABA = y-Aminobuttersäure.

Diese exponentiell abnehmenden Modelle führen zu einer annähernd linearen Reduktion der Wirkung am Zielrezeptor. Die Reduktionen werden bis zu Dosen fortgesetzt, die weit unter der minimalen therapeutischen Dosis liegen (die winzig erscheinen mag), bevor sie vollständig abgesetzt werden. Dieser Prozess wird durchgeführt, um einen Abfall in der Wirkung am Zielrezeptor zu vermeiden, der wesentlich größer ist als die Größe der zuvor tolerierten Schritte. Zum Beispiel beträgt die von den Entwöhnungsrichtlinien empfohlene finale Dosis von *Diazepam* 1 mg^[45] (entspricht einer 4 %igen GABA-A-Rezeptor-Besetzung).^[52]

Da man annimmt, dass die Entzugssymptome aufgrund homöostatischer Anpassungen an die reduzierten Medikamentenspiegel abklingen, wird eine Pause zwischen den Dosisreduktionen empfohlen. [45], [48], [49] Aufgrund der Tatsache, dass der genaue Zeitpunkt dieser Anpassungen nicht vollständig bekannt ist, wurden die meisten Leitlinien für den Entzug auf der Grundlage klinischer Erfahrungen entwickelt; ein Konsens schlägt vor, zwischen den Dosisreduktionen 1-4 Wochen zu warten, damit die Entzugssymptome abklingen können. [45], [48] Die meisten Leitlinien empfehlen, diesen Prozess zu individualisieren, da die Anpassung an die veränderten Medikamentenspiegel und die daraus resultierende Schwere und Dauer der Entzugssymptome variieren. [45], [48]

Pharmakologische Eigenschaften des SSRI-Entzuges

Das Entzugs- oder Absetzsyndrom von SSRIs hat die gleichen Ursachen wie eben beschrieben. Entzugssymptome treten häufiger auf, wenn SSRIs in hohen Dosen^{[53],[54]} oder über lange Zeiträume gegeben werden.^[53] Medikamente mit kürzerer Halbwertszeit, wie z. B. *Paroxetin*, erzeugen Entzugssymptome mit größerer Häufigkeit^{[6],[15-18]}, schnellerem Einsetzen^{[6],[15-18]} und größerem Schweregrad^{[6],[15-18]} als Medikamente mit längerer Halbwertszeit, wie z. B. *Fluoxetin*.^{[6],[15],[17],[18]} *Paroxetin* erzeugt Entzugssymptome innerhalb von 2 Tagen,^[55] wohingegen die Symptome eines *Fluoxetin*-Entzugs um 2-6 Wochen verzögert sein können. ^{[9],[56]}

Wie beim Entzug von anderen Medikamenten steht das Auftreten dieser Entzugseffekte im Zusammenhang mit prozentualen Abnahmen der Plasmakonzentration^a.^[55] Höhere SSRI-Plasmaspiegel vor dem Absetzen^[57] und kurz nach dem Absetzen^[58] lassen verstärkte Entzugssymptome erwarten. Die Wiedereinnahme des abgesetzten SSRI lässt die Symptome im Allgemeinen innerhalb von 24 Stunden verschwinden^[3] Es wurden Ansätze erprobt, um die Entzugssymptome durch Reduzieren der SSRIs^{[9],[12]} oder Substitution des am längsten wirkenden SSRIs, *Fluoxetin*,^{[3],[12]} entsprechend den Ansätzen, die für den Entzug von anderen Wirkstoffen verwendet wurden, zu verringern. Es wird angenommen, dass individuelle Faktoren, einschließlich der Genetik,^[35] eine Rolle bei der Bestimmung der Entzugseffekte spielen.

Neurobiologie des SSRI-Entzugs

Es wird angenommen, dass SSRIs ihre Wirkung durch einen zündenden Schritt bei der Hemmung des Serotonin-Transporters erzeugen, was zu einem Anstieg des Serotoninspiegels im synaptischen Spalt^b führt und dadurch erhöhte Reaktionen an serotonergen^c Rezeptoren auslöst.^{[59],[60]} Serotonerge Neuronen modulieren auch andere Neurotransmittersysteme, einschließlich Noradrenalin, Dopamin und GABA.^[47] Effekte auf die Neurogenese^d, Entzündungsprozesse und die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse, die den serotonergen Wirkungen nachgeschaltet sind, werden ebenfalls für die antidepressiven Wirkungen von SSRIs angenommen.^{[59],[61],[62]} Obwohl die Details noch nicht geklärt sind, wurde der SSRI-Entzug auf einen relativen Mangel an Serotonin im Zusammenhang mit einer weit verbreiteten Anpassung der serotonergen Rezeptoren zurückgeführt.^{[9],[47],[63]} Es wurde gezeigt, dass eine SSRI-Behandlung die Dichte der serotonergen Rezeptoren

^a Konzentration des Wirkstoffes des Medikamentes im Blut

^b dort, wo das Serotonin im Gehirn produziert wird

^c die Wirkung des Botenstoffes/Neurotransmitters Serotonin betreffend

^d Neubildung von Nervenzellen, s. Pschyrembel

bei Ratten herunterreguliert.^[64] Auch beim Menschen wurde gezeigt, dass selbst eine kurzzeitige SSRI-Verabreichung die Empfindlichkeit des kortikalen^a 5-Hydroxytryptamin-Rezeptors 2A^[65] und des 5-Hydroxytryptamin-Rezeptors 4 reduziert.^[66] Die Umkehrung der Effekte auf Neurotransmitter, die indirekt von SSRIs beeinflusst werden, einschließlich Noradrenalin, Glutamat und GABA (unter anderem), könnte ebenfalls eine Rolle beim SSRI-Entzug spielen.^{[9],[47],[63]} Die Rolle von Serotonin bei der Koordination von sensorischen (die Empfindung betreffend, Anm. d. Ü.) und autonomen (vom Gesamtorganismus unabhängigen, Anm. d. Ü.) Funktionen mit der motorischen (die Bewegungen betreffend, Anm. d. Ü.) Aktivität wurde in das SSRI-Absetzsyndrom einbezogen.^[42] Es wird angenommen, dass eine verminderte Stimulation des 5-Hydroxytryptamin-Rezeptors 1A im Nucleus raphe^b, von dem bekannt ist, dass er an der Reisekrankheit beteiligt ist, mit dem Schwindel, der Übelkeit und der Antriebslosigkeit des Entzugssyndroms zusammenhängt.^[47] Eine Fehlregulation der somato-sensorischen Funktionen könnte zu Parästhesien^c führen, während Bewegungsstörungen (z. B. Dystonie) auf eine veränderte dopaminerge^d Funktion zurückzuführen sein könnten.^[47]

Aspekte des SSRI-Absetzsyndroms könnten auch auf neuronale Veränderungen in Geweben außerhalb des Gehirns zurückgeführt werden, da serotonerge Rezeptoren an Orten wie dem Gefäßsystem und dem Darm vorhanden sind. [67]

Pharmakologische Prinzipien des Absetzens von SSRIs

Wie bei anderen Entzugssyndromen wird ein angemessenes Reduzierungsschema für SS-RIs eine schrittweise Verringerung ihrer Wirkung an Serotonintransportern, ihren hauptsächlichen Anknüpfungspunkten im Rezeptoren-System, mit sich bringen. [59] PET-Studien, bei denen ein Radioligand an Serotonintransporter gebunden wurde, haben gezeigt, dass die Dosis-Wirkungs-Kurve zwischen SSRIs und Serotonintransportern der typischen hyperbolischen Beziehung entspricht, die sich als Folge des Gesetzes der Massenwirkung ergibt (Abbildung 3). Aus der Anpassungsgeraden der Dosis-Wirkungs-Kurve, die einer Michaelis-Menten-Gleichung entspricht, [68] lassen sich Werte für die prozentuale Hemmung von SERT (Serotonin-Transporter, Anm. d. Ü.) bei verschiedenen Citalopram-Dosen ableiten (Abbildung 3, Tabelle 2). [60] Bemerkenswert ist, dass die Hemmung des Serotonintransporters bei Dosen unterhalb der therapeutischen Mindestdosis für SSRIs stark abfällt.

^a von der Gehirnrinde ausgehend

^b Nuclei raphes, sind eine Gruppe von Kernen des zentralen Nervensystems, die sich über den gesamten Hirnstamm verteilt. Die Kerne liegen jeweils entlang der Medianlinie an der "Naht" der beiden Hirnstammhälften, daher der Name; griech. rhaphé "Naht"; Neurotransmitter der Raphe-Kerne ist Serotonin; s. Wikipedia ^c subjektive Missempfindung wie Kribbeln, unangenehme Temperaturempfindung, taubes oder schmerzhaft brennendes Gefühl als Form der Sensibilitätsstörungen bei Erkrankungen des peripheren Nervensystems; s. Pschyrembel

die Wirkung des Botenstoffes/Neurotransmitters Dopamins betreffend

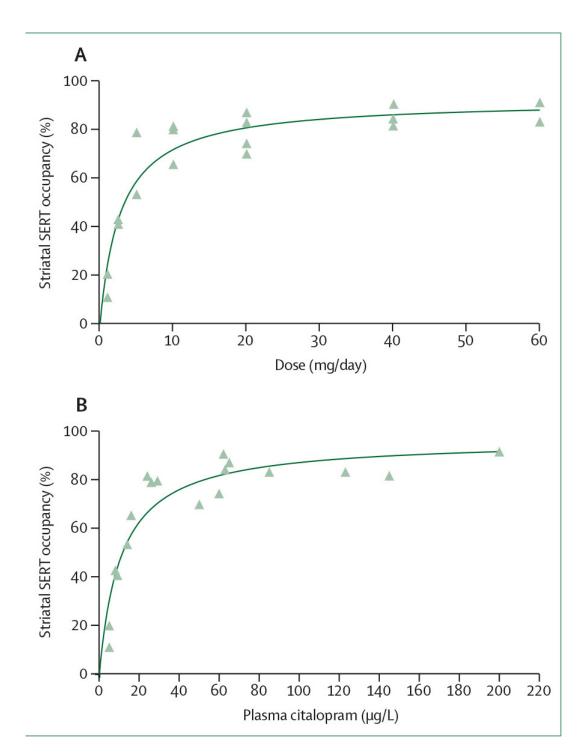


Abbildung 3: Hyperbolisches Verhältnis zwischen SERT und Dosis oder Plasmakonzentration von Citalopram.

(A) Verhältnis zwischen der Citalopram-Dosis und der SERT Belegung (%)
(B) Verhältnis zwischen dem Plasmaspiegel von Citalopram und der SERT Belegung (%)
SERT = Serotonin-Transporter. Reproduziert von Meyer und Kollegen,^[60] mit Genehmigung des 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%

Tabelle 2: Herleitung der SERT-Belegung durch Citalopram-Dosen, berechnet nach der Michaelis-Menten-Gleichung der Enzymreaktion

Die SERT-Belegung wurde berechnet nach der Michaelis-Menten-Gleichung der Enzymreaktion, abgeleitet von Meyer et al. Gezeigt werden übliche klinische Dosen, die einer 10 % Minderung der SERT-Hemmung entsprechen. Diese Dosen können durch eine Kombination von Tabletten und Flüssigpräparaten erzielt werden. Weitere Anpassungen können notwendig sein. SERT = Serotonin-Transporter.

Es ist daher wahrscheinlich, dass Reduktionsschemata mit linearer Dosisreduktion zunehmend schwerere Entzugserscheinungen hervorrufen, da die Verringerung der Serotonin-Transporter-Hemmung zunehmend größer wird (Abbildung 4A). Beispielsweise führt eine Dosisreduktion von *Citalopram* in 5-mg-Schritten von 20 mg zu einer hyperbolisch zunehmenden Abnahme der Serotonin-Transporter-Hemmung: eine absolute Abnahme der Serotonin-Transporter-Hemmung von 3 % von 20 mg auf 15 mg, 6 % von 15 mg auf 10 mg, 13 % von 10 mg auf 5 mg und 58 % von 5 mg auf 0 mg. Selbst eine Reduktion von 2,5 mg (ein Viertel der kleinsten verfügbaren Tablette) auf 0,0 mg führt zu einer absoluten Reduktion der Serotonin-Transporter-Hemmung von 42,9 %, und eine Reduktion von 1,25 mg (ein Achtel einer Tablette) auf 0,00 mg führt zu einer Reduktion von 28 % (größer als die Veränderung von 40 mg auf 5 mg, die eine Reduktion von 27,3 % bewirkt). Diese große Reduktion der Hemmung könnte der Grund für den geringen Erfolg früherer Reduktionsschemata^{[39],[40]} sein und insbesondere für die Schwierigkeiten mit Entzugssymptomen verantwortlich sein, die Patienten gegen Ende der Reduktion bei niedrigen Dosen haben.^{[14],[36]}

Um eine lineare Reduktion der pharmakologischen Wirkung zu erreichen, ist ein hyperbolisch abfallendes Muster der Dosisreduktion erforderlich (Abbildung 4B).

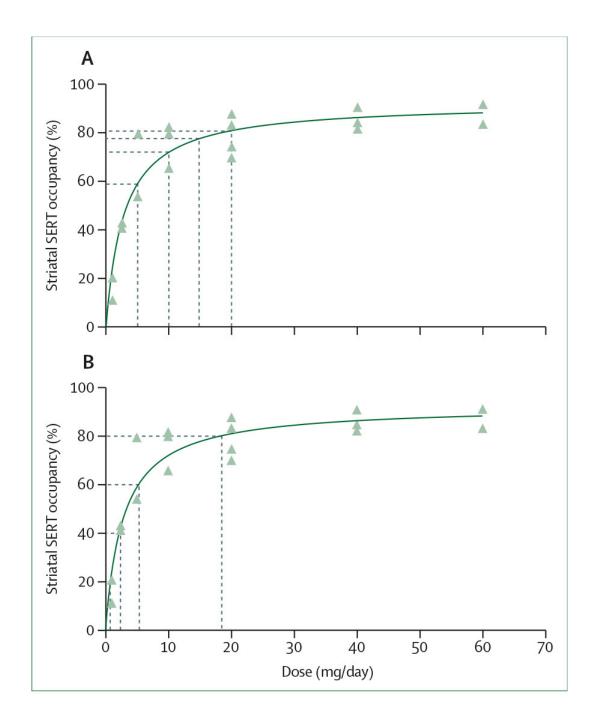


Abbildung 4: Effekte von linearer und hyperbolischer Citalopram Dosis-Reduktionen auf die Serotonin-Transporter-Belegung

- (A) Lineare Dosis-Verminderungen von Citalopram (zum Beispiel Intervalle von 5 mg) rufen exponentiell wachsende Veränderungen in der SERT-Belegung hervor.
- (B) Hyperbolische Dosis-Reduktionen von Citalopram erzeugen lineare Veränderungen in der SERT-Belegung (zum Beispiel Intervalle von 20 % SERT-Belegung).

SERT = Serotonin-Transporter. Reproduziert von Meyer und Kollegen,^[60] mit Genehmigung des American Journal of Psychiatry

Anstatt die Dosis um feste Mengen zu verringern, sollte die Dosis entsprechend fester Abstände der biologischen Wirksamkeit gemäß verringert werden, z. B. eine 10 %-ige Verringerung der Serotonin-Transporter-Belegung (20 %-ige Verringerung ist in Abbildung 4B dargestellt). Ein Reduzierungsschema, das mit jeder *Citalopram*-Dosisreduktion eine etwa 10 %-ige Reduktion der Serotoninrezeptorbelegung bewirken würde, wäre: 20 mg, 9,1 mg,

5,4 mg, 3,4 mg, 2,3 mg, 1,5 mg, 0,8 mg, 0.4 mg und 0,00 mg (Tabelle 2). Weitere SSRI-Beispiele sind im Anhang (siehe ergänzender Anhang) dargestellt. Diese Schemata ermöglichen eine pharmakologisch fundierte Anwendung der oben skizzierten Entzugsprinzipien (*"stop slow as you go low"*).^{[1],[49]} Das oben beschriebene Absetzschema verwendet Dosen, die denen nahekommen, die in Studien mit Absetzstreifen,^[14] und in Fallstudien mit schwierigen Entzugssyndromen erfolgreich eingesetzt wurden.^[36]

Einschränkungen

Es gibt potenzielle Einschränkungen bei der Auswertung der Dosis-Wirkungs-Kurve der vorgestellten PET-Studie.^[60] Die Anzahl der Teilnehmer in jeder Gruppe ist relativ klein, was eventuell die Möglichkeit einschränkt, individuelle Unterschiede zu erfassen. Der Verlauf der Dosis-Wirkungs-Kurve (d. h. hyperbolisch) sollte jedoch für jedes Individuum gleich sein, was darauf hindeutet, dass hyperbolische Dosisreduktionsschemata universell anwendbar sein sollten.

SSRI können auch neurotrope^a, entzündungshemmende und neuroendokrine^b Wirkungen haben;^{[61],[62]} es wird jedoch angenommen, dass diese Wirkungen den Wirkungen auf die Serotonintransporter nachgeschaltet sind und zu Veränderungen im serotonergen System führen,^{[59],[61],[62]} was darauf hinweist, dass die Belegung der Serotonintransporter wahrscheinlich ein Schlüsselindikator für die biologische Reaktion auf SSRI ist.

Es ist schwierig zu bestimmen, ob die Hemmung des Serotonin-Transporters linear mit den Entzugseffekten einhergeht. Die Serotonin-Transporter-Bindung steht im Zusammenhang mit den antidepressiven Effekten von SSRIs; es wurde gezeigt, dass sich durch das Verhältnis der Serotonin-Transporter-Bindung zwischen terminalen Regionen und dem medianen Raphe-Nucleus das Ansprechen auf die Behandlung mit SSRIs bestimmen lässt. [69] Theoretisch ist es möglich, dass ein minimaler Schwellenwert der Serotonin-Transporter-Hemmung erforderlich ist, bevor ein klinischer Effekt auftritt, wobei Werte unterhalb dieses Schwellenwerts minimale Effekte haben; [60] dies könnte auch Entzugseffekten entsprechen. Allerdings werden bei Entzugseffekten von anderen Medikamenten keine Schwelleneffekte beobachtet[45],[48] und Entzugseffekte wurden bei vielen Dosen während des Absetzens von SSRIs beobachtet. [9],[35] was darauf hindeutet, dass der Entzug wahrscheinlich einen Prozess darstellt, der eine fortgesetzte Einheit bildet. Darüber hinaus besteht eine hyperbolische Beziehung zwischen der SSRI-Dosis und der Reduktion der depressiven Stimmung, wie in einer Metaanalyse gezeigt wurde; [70] eine hyperbolische Beziehung wurde auch zwischen der SSRI-Dosis und dem Risiko von Entzugssymptomen gezeigt. [55] Diese Befunde deuten darauf hin, dass sich die hyperbolische Beziehung zwischen Dosis und Serotonin-Transporter-Hemmung auch auf die Entzugseffekte erstrecken könnte, was darauf hindeutet, dass die Serotonin-Transporter-Hemmung annähernd linear mit den Entzugseffekten in Verbindung stehen könnte.

Eine weitere mögliche Einschränkung bei der Interpretation der Dosis-Wirkungs-Kurve von Meyer und Kollegen^[60] besteht darin, dass die Belegung der Serotonin-Transporter im Striatum^c gemessen wurde, was möglicherweise keine direkte Relevanz für die antidepressive Wirkung hat. Diese und eine spätere PET-Studie^[71] zeigten jedoch, dass SSRIs eine

^a auf Nerven einwirkende

^b das neuroendokrine System betreffend

^c Das Corpus Striatum ist ein Teil der Basalganglien, die zum Großhirn gehören. Diese zusammengesetzte Bezeichnung bedeutet "Streifenkörper" oder "Streifenhügel" und leitet sich von lateinisch corpus ('Körper') und striatus ('gestreift') ab; s. Wikipedia.

ähnliche Hemmung der Serotonintransporter in Hirnregionen verursachen, die für die SS-RI-Wirkung relevant sind (z. B. subgenuales Cingulum^a, Amygdala^b und Raphe-Kerne), mit einer ähnlichen hyperbolischen Beziehung zwischen der SSRI-Dosis und der Serotonin-Transporter-Belegung in allen untersuchten Regionen.^[71]

Daher scheint es begründet zu sein zu folgern, dass SSRIs, wie die meisten pharmazeutischen Wirkstoffe, eine hyperbolische Beziehung zwischen Dosis und biologischen Effekten haben, und dass dies bei der Erstellung rationaler Absetzschemata relevant sein könnte.

Praktische Anwendung der hyperbolischen Dosisreduktion

Wahrscheinlich gibt es individuelle Unterschiede im Erleben von SSRI-Entzugseffekten. Wir empfehlen, dass ein individuelles Tempo für den Entzug durch eine anfängliche versuchsweise Reduktion der SSRI-Dosis festgelegt werden kann, die einer Reduktion der Serotonin-Transporter-Belegung um 10 % (oder 5 %, wenn man vorsichtig ist) entspricht, mit anschließender Überwachung der Schwere und Dauer der Entzugssymptome. Eine anfängliche Reduktion der Serotonin-Transporter-Belegung um 10 % wird vorgeschlagen, weil dies in etwa zu einer Halbierung der Dosis gegenüber der therapeutischen Minimaldosis führen würde (z. B. von 20 mg auf 10 mg Citalopram), die von den meisten Patienten gut vertragen wird. Wenn der Wert auf der Skala der auftretenden Anzeichen und Symptome für Entzug (Checkliste Discontinuation Emergent Signs and Symptoms-DESS) des Patienten einen Monat nach der anfänglichen Reduktion wieder den Ausgangswert erreicht hat, könnte eine Absetzrate verordnet werden, die einer 10 %igen-Reduktion der Serotonin-Transporter-Belegung pro Monat entspricht. Dieser Prozess sollte laufend überwacht werden, wobei die Absetzrate entsprechend der Toleranz des Patienten angepasst werden sollte.

Das SSRI sollte so reduziert werden, dass die endgültige Reduktion auf null der zuvor vom Patienten tolerierten Reduktion entspricht (oder geringer ist). Dies sollte der Fall sein, wenn die Dosis etwa 10 % der Serotonin-Transporter-Belegung entspricht. Dabei sollte es sich um eine sehr kleine Dosis handeln - z. B. 0,4 mg für *Citalopram*. In Studien wurde berichtet, dass Reduktionsschemata nur dann erfolgreich waren, wenn mit ähnlich niedrigen Dosen von SSRIs gearbeitet wurde. [14],[36] Die Verwendung von SSRI in Form von Flüssigpräparaten könnte notwendig sein, um diese kleinen Dosen zu erzielen.

Es ist schwierig, den optimalen Zeitabstand zwischen den Dosisreduktionen zu bestimmen. In Ermangelung von Studien, die die Geschwindigkeit, mit der die Anpassung der Neuronen sich vollzieht, bewerten, können mehrere Punkte eine Orientierung bieten. Für alle SSRIs mit Ausnahme von *Fluoxetin* kann aufgrund ihrer pharmakokinetischen Eigen-

^a Als Teil des limbischen Systems ist der Gyrus cinguli bei der Entstehung und Verarbeitung von Emotionen sowie bei Lern- und Gedächtnisprozessen beteiligt. Er scheint eine entscheidende Rolle bei der emotionalen Bewertung der äußeren Umwelt und deren Verknüpfung mit der inneren Gefühlslage zu spielen. Mitgefühl und emotionale Bindungen sind hier lokalisiert. Bei Störungen des allgemeinen Lebensgefühls und einer negativen Stimmungslage wie beispielsweise bei Depressionen lassen sich hier häufig Veränderungen in der neuronalen Aktivität nachweisen.[3] Auch Fähigkeiten wie die Aufmerksamkeit zu verlagern, sich Veränderungen anzupassen und Optionen zu erkennen sind hier lokalisiert.[4] (https://de.wikipedia.org/wiki/Gyrus cinguli)

^b Die Amygdala ist an der Furchtkonditionierung beteiligt und spielt allgemein eine wichtige Rolle bei der emotionalen Bewertung und Wiedererkennung von Situationen sowie der Analyse möglicher Gefahren:[1] Sie verarbeitet externe Impulse und leitet die vegetativen Reaktionen dazu ein. Forschungsergebnisse aus dem Jahr 2004[2] belegen, dass die Amygdala bei der Wahrnehmung jeglicher Form von Erregung, also affekt- oder lustbetonter Empfindungen, unabdingbar und vielleicht am Sexualtrieb beteiligt ist. Die Amygdala ist wichtig für die Empfindung von Angst oder Furcht. (https://de.wikipedia.org/wiki/Amygdala)

schaften vorausgesagt werden, dass sie zwischen 5 und 14 Tagen nach der Dosisreduktion den Steady-State (Zustand des Gleichgewichts, Anm. d. Ü.) erreichen (Tabelle 3).[72]

Medikament	Tägl. Dosis (mg)	Halbwerts- zeit	Zeit bis zum Erreichen des steady state	Lineare Kine- tik	Cytochrome P450 Hem- mung	
Fluoxetin	20-80	1-4 Tage	5-11 Wochen	Nein	2D6	
Norfluoxetin	"	7-15 Tage	"		2D6, 3A4	
Fluvoxamin	50-300	15 Stunden	10 Tage	Nein	1A2, 2C19	
Paroxetin	20-50	20 Stunden	7-14 Tage	Nein	2D6	
Sertralin	50-150	26 Stunden	5-7 Tage	Ja	Minimal	
Citalopram	10-60	36 Stunden	6-10 Tage	Ja	Nicht relevant	
Escitalopram	5-30	27-33 Std.	7-10 Tage	Ja	2C19, 2D6, 3A4	
Adaptiert von Hiemke und Kollegen [72]						

Tabelle 3: Pharmakokinetische^a Eigenschaften von SSRIs und ihren klinisch aktiven Metaboliten

Wie oben beschrieben, wurden Absetzsymptome bei Patienten über unterschiedliche Zeiträume festgestellt, von einigen Tagen, [9] bis hin zu Wochen und Monaten [18],[21-23],[73],[74] und, in einigen Fällen, sogar über ein Jahr [21],[22],[73],[74] hinweg. Diese Berichte stammen im Allgemeinen von Patienten, die ihre Medikation abrupt absetzten; es ist möglich, dass bei einer vorsichtigeren Reduktion die Absetzsymptome kürzer andauern. Die klinischen Wirkungen von SSRIs können sich um Wochen nach ihrem Ansetzen verzögern, [59],[70] während Nebenwirkungen innerhalb von Tagen auftreten. [75] Es ist unklar, ob die Absetzsymptome eher dem zeitlichen Muster der antidepressiven Wirkungen oder der Nebenwirkungen folgen. Es könnte hilfreich sein, Wochen nach einer SSRI-Reduktion zu warten, um verzögerte Entzugseffekte zu beobachten. Dies würde auch die Beobachtung eines Wiederauftretens der zugrunde liegenden Symptome als Folge der Verringerung der SSRI-Dosis ermöglichen. Der beste Anhaltspunkt könnte jedoch der Zeitraum sein, der erforderlich ist, bis der Score des Patienten hinsichtlich der Entzugssymptome nach einer Dosisreduktion auf den Ausgangswert zurückkehrt.

Andere Einflussfaktoren auf die Entzugssymptome von SSRIs

Andere Arzneimittel- und Patientencharakteristika beeinflussen wahrscheinlich den Schweregrad der Entzugssyndrome von SSRIs. *Paroxetin* und *Fluoxetin* werden beide durch Cytochrom P450 2D6 verstoffwechselt und hemmen ihren eigenen Metabolismus (Stoffwechsel, Anm. d. Ü.), was zu einer nicht linearen Kinetik (Pharmakokinetik, Erklärung siehe Fussnote a, Anm. d. Ü.) führt. [76] Dies prognostiziert einen überproportionalen Abfall der Plasmakonzentrationen während des Medikamentenentzugs. Obwohl dieser Effekt bei *Fluoxetin* aufgrund dessen langer Halbwertszeit möglicherweise nicht klinisch bedeutsam ist, ist er bei *Paroxetin* wahrscheinlich bedeutsam. [47] *Paroxetin* könnte ein schwerwiegen-

^a Die Pharmakokinetik beschreibt die Gesamtheit aller Prozesse, denen ein Arzneistoff im Körper unterliegt. Dazu gehören die Aufnahme des Arzneistoffes (Resorption), die Verteilung im Körper (Distribution), der biochemische Um- und Abbau (Metabolisierung) sowie die Ausscheidung (Exkretion).(Wikipedia)

deres Entzugssyndrom hervorrufen als andere SSRIs, da es eine ausgeprägte muskarinantagonistische Wirkung aufweist^a [47],[63] und mäßig hemmend auf die Noradrenalin-Botenstoffe wirkt. Es ist auch wahrscheinlich, dass Patientenfaktoren wie das Vorhandensein verschiedener Cytochrom-Enzyme, die Empfindlichkeit des Serotonin-Transporters gegenüber hemmenden Faktoren und psychologische Faktoren zum Risiko von Entzugssymptomen beitragen können. Ein besseres Verständnis dieser Faktoren und die Untersuchung der Plasmaspiegel von SSRIs könnten bei der Entwicklung von personalisierten Absetzschemata hilfreich sein.

Praktische Auswirkungen der hyperbolischen Dosisreduktion

Das obige Modell löst eine von Patienten und behandelnden Ärzten häufig geäußerte Ungewissheit auf: ob eine Microtaper- oder Minitaper-Strategie (Mikroreduzieren oder Minireduzieren, Anm. d. Ü.) angewendet werden sollte. Beim Microtapering wird die SSRI-Medikation täglich oder wöchentlich in winzigen Schritten reduziert. Minitapering beinhaltet größere, schrittweise Reduzierungen mit längeren Zeitabständen zwischen den Reduzierungen (im Allgemeinen im Abstand von Wochen). Minitapering scheint sinnvoller zu sein als Microtapering. Es wird berichtet, dass Entzugssymptome bei einem großen Teil der Patienten mehrere Wochen (oder länger) nach dem Absetzen der Medikamente anhalten. [9].[13] Folglich besteht beim Microtapering die Möglichkeit, dass sich Entzugseffekte summieren und überlagern. Diese Vorgehensweise würde es erschweren, festzustellen, welche Reduzierung (oder welche Reihe von Reduzierungen) für die erlebten Symptome verantwortlich war. Es erscheint daher sinnvoll, die Dosis des Medikaments zu verringern und dann eine längere Zeitspanne verstreichen zu lassen, während der die Entzugseffekte abklingen können, bevor die nächste Reduzierung vorgenommen wird.

Fluoxetin

Die Substitution von kurz wirksamen SSRIs durch *Fluoxetin* wurde als Möglichkeit vorgeschlagen, um unerträgliche Entzugssymptome zu vermeiden. [3].[77] *Fluoxetin* verursacht nachweislich weniger schwere Entzugserscheinungen als andere SSRIs, was auf seine längere Halbwertszeit zurückgeführt wird. [3].[29].[77] Fluoxetin benötigt 35-75 Tage, um den Steady-State (Zustand des Gleichgewichts, Anm. d. Ü.) zu erreichen, [47] was wahrscheinlich der Grund dafür ist, dass Entzugssymptome bei *Fluoxetin* auch Wochen nach dem Absetzen beobachtet werden konnten. [9].[56] Daher wäre es ratsam, 3 Monate (35-75 Tage plus 4 Wochen) zu warten, um spät auftretende Entzugssymptome zu berücksichtigen. Angesichts dieser Eigenschaft von *Fluoxetin*, die einem eingebauten Reduzierungs-System ähnelt, könnte es angemessen sein, die Dosis bei jeder Wiederholung der Reduzierung um das Äquivalent von ca. 30 % der Serotonin-Transporter-Belegung zu reduzieren, gemessen an der Toleranz des Patienten.

Dennoch sollten wir bei der Annahme vorsichtig sein, dass *Fluoxetin* einen Selbstreduzierungs-Mechanismus besitzt und daher abrupt oder schnell abgesetzt werden kann, wie es die Leitlinien empfehlen.^{[29],[78]} Obwohl das pharmakokinetische Profil von *Fluoxetin* eine allmähliche Abnahme des Plasmaspiegels erwarten lässt, könnte eine kurze Reduktion (z. B. 2 Wochen)^[27] immer noch ein schnelles Absetzschema darstellen, das eine 10 %-ige Abnahme der biologischen Wirkung pro Monat übersteigt.

^a Davon sind insbesondere die wichtigen Acetylcholin-Rezeptoren betroffen.

Zukünftige Ausrichtung der Forschung

Wir haben hier eine pharmakologisch fundierte Methode für das Absetzen von SSRI-Behandlungen empfohlen, deren Gültigkeit durch randomisierte kontrollierte Studien evaluiert werden sollte. Durch Skalen beschriebene Absetzprogramme, die die Variationen des Ansprechens auf das Absetzen in bildlichen Werten darstellen, könnten als Richtschnur für die Absetzschritte dienen (Abbildung 5).

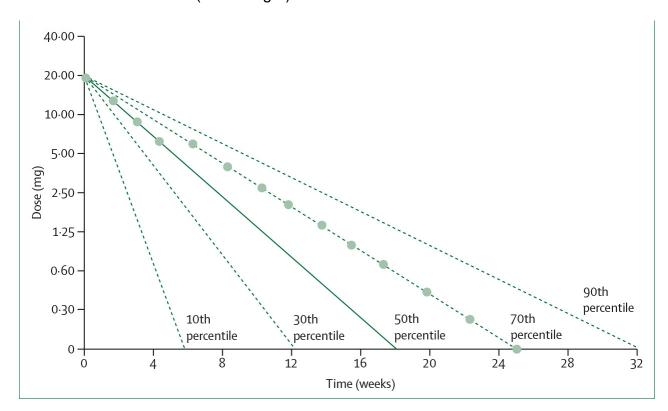


Abbildung 5: Hypothetisches Diagramm, um Entzugsschritte für Citalopram zu bestimmen

Ein beispielhaftes Absetzschema von 20 mg Citalopram wird hier beschrieben (Dosis-Achse ist logorithmisch skaliert). Das Ziel der Patientin folgt ursprünglich der Verlaufsbahn einer 50 %-Dosisreduktion, was Dosis-Reduktionen von einer 10 %-Serotonin-Transporterbelegung alle 4 Wochen entspricht (20 mg, 9,1 mg und 5,4 mg). Die Patientin erlebt daraufhin unangenehme Nebenwirkungen (zum Beispiel einen Wert von 3 auf der Skala der "auftretenden Zeichen und Symptome von Entzug"). Als sie ihr Entzugsschema hin zu der langsameren Variante von 70 % verschiebt, erfährt sie als Ergebnis keine unerträglichen Entzugssymptome mehr, bis sie den Entzug beendet.

Risikofaktoren, wie z. B. der SSRI-Plasmaspiegel, der Cytochrom-Enzym-Status, die PET-Messung der Serotonin-Transporter-Belegung und andere genetische, metabolische und psychologische Faktoren könnten in diese Skalen aufgenommen werden, sobald ihre Auswirkungen geklärt sind. Pharmakologische und nicht-pharmakologische Mittel zur Verbesserung der Verträglichkeit des SSRI-Entzugs sind ebenfalls zu erforschen. Psychologische Behandlungsmethoden, wie die vorbeugende kognitive Therapie und andere CBT-Verfahren^a, haben sich als geeignet erwiesen, das Rückfallrisiko bei Patienten mit wiederkehrenden Depressionen und bei denjenigen, die ihre Antidepressiva absetzen, zu reduzieren.^{[39],[40]}

^a kognitiv basierte Therapien

Wir empfehlen, dass das hier beschriebene Absetzschema für die klinische Praxis in Erwägung gezogen werden sollte, solange es keine besseren wissenschaftlichen Ergebnisse gibt, um das Absetzen anzuleiten. Es ergeben sich nur wenige Nachteile, wenn man einen langsameren Absetzprozess empfiehlt.^[29] Zumindest sollte man sich darüber im Klaren sein, dass Absetzphasen von 2 bis 4 Wochen bei vielen Patienten wahrscheinlich nicht ausreichen, um die Entzugssymptome zu reduzieren, wobei längere Absetzphasen und Schemata, die eine niedrigere Medikamentendosis beinhalten, vermutlich effektiver sind. Weitere empirische Studien zu Absetzschemata, einschließlich des hier vorgeschlagenen, sind dringend erforderlich, was als Konsequenz die Aktualisierung der formalen Richtlinien beinhalten sollte.

Mitwirkende

MAH konzipierte die Manuskriptidee, schrieb das Manuskript und zeichnete die Abbildungen. DT half, die Idee zu entwickeln, und überarbeitete und redigierte das Manuskript.

Referenzen

- 1 Bain KT, Holmes HM, Beers MH, Maio V, Handler SM, Pauker SG. Discontinuing medications: a novel approach for revising the prescribing stage of the medication-use process. *J Am Geriatr Soc* 2008; **56**: 1946–52.
- 2 Howland RH. Potential adverse effects of discontinuing psychotropic drugs: part 2: antidepressant drugs. J Psychosoc Nurs Ment Health Serv 2010; 48: 9–12.
- 3 Haddad PM, Anderson IM. Recognising and managing antidepressant discontinuation symptoms. *Adv Psychiatr Treat* 2007; **13:** 447–57.
- 4 Schatzberg AF, Haddad P, Kaplan EM, et al. Serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: a hypothetical definition. Discontinuation Consensus panel. *J Clin Psychiatry* 1997; **58** (suppl 7): 5–10.
- 5 American Psychiatric Association. The diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th edn. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2013.
- 6 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.
- 7 Warner CH, Bobo W, Warner C, Reid S, Rachal J. Antidepressant discontinuation syndrome. *Am Fam Physician* 2006; 74: 449–56.
- 8 Shelton RC. Steps following attainment of remission: discontinuation of antidepressant therapy. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2001; **3:** 168–74.
- 9 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.
- 10 Black K, Shea C, Dursun S, Kutcher S. Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: proposed diagnostic criteria. *J Psychiatry Neurosci* 2000; **25:** 255–61.
- 11 Young A, Haddad P. Discontinuation symptoms and psychotropic drugs. *Lancet* 2000; **355:** 1184.
- 12 Cleare A, Pariante CM, Young AH, et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. J Psychopharmacol 2015; 29: 459–525.
- 13 Davies J, Read J. A systematic review into the incidence, severity and duration of antidepressant withdrawal effects: are guidelines evidence-based? *Addict Behav* 2018; published online Sept 4. DOI:10.1016/j.add-beh.2018.08.027 (preprint).
- 14 Groot PC, van Os J. Antidepressant tapering strips to help people come off medication more safely. *Psychosis* 2018; **10:** 142–45.

- 15 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.
- 16 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:** 330–32.
- 17 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.
- 18 Royal College of Psychiatrists. Coming off antidepressants. 2012. www.rcpsych.ac.uk/healthadvice/treatments-wellbeing/anti depressants/comingoffantidepressants.aspx (accessed March 1, 2018).
- 19 Bosman RC, Huijbregts KM, Verhaak PF, et al. Long-term antidepressant use: a qualitative study on perspectives of patients and GPs in primary care. *Br J Gen Pract* 2016; **66:** e708–19.
- 20 Valuck RJ, Orton HD, Libby AM. Antidepressant discontinuation and risk of suicide attempt. *J Clin Psychiatry* 2009; **70:** 1069–77.
- 21 Davies J, Regina P, Montagu L. Antidepressant withdrawal: a survey of patients' experience by the All-Party Parliamentary Group for Prescribed Drug Dependence. 2018. http://prescribeddrug.org/wp-content/up-loads/2018/10/APPG-PDD-Survey-of-antidepressant-withdrawal-experiences.pdf (accessed Nov 1, 2018).
- 22 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:** 835–38.
- 23 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.
- 24 Johnson CF, Macdonald HJ, Atkinson P, Buchanan AI, Downes N, Dougall N. Reviewing long-term antidepressants can reduce drug burden: a prospective observational cohort study. *Br J Gen Pract* 2012; **62:** 773–79.
- 25 Eveleigh R, Muskens E, Lucassen P, et al. Withdrawal of unnecessary antidepressant medication: a randomised controlled trial in primary care. *BJGP Open* 2017; **34:** bjgpopen17X101265.
- 26 NICE. Depression in adults: recognition and management (CG90). London: National Institute for Health and Care Excellence, 2009.
- 27 MIMS. Antidepressants, a guide to switching and withdrawing. http://www.mims.co.uk/Tables/882430/Switching-Antidepressants/ (accessed Nov 1, 2018).
- 28 Hirsch M, Birnbaum RJ. Antidepressant medication in adults: switching and discontinuing medication. htt-ps://www.uptodate.com/contents/discontinuing-antidepressant-medications-in-adults (accessed Feb 11, 2019).
- 29 Ogle NR, Akkerman SR. Guidance for the discontinuation or switching of antidepressant therapies in adults. *J Pharm Pract* 2013; **26:** 389–96.
- 30 Baldwin DS, Cooper JA, Huusom AKT, 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.
- 31 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.
- 32 Phelps J. Tapering antidepressants: is 3 months slow enough? Med Hypotheses 2011; 77: 1006–08.
- 33 Himei A, Okamura T. Discontinuation syndrome associated with paroxetine in depressed patients: a retrospective analysis of factors involved in the occurrence of the syndrome. *CNS Drugs* 2006; **20**: 665–72.
- 34 van Geffen EC, Hugtenburg JG, Heerdink ER, van Hulten RP, Egberts AC. Discontinuation symptoms in users of selective serotonin reuptake inhibitors in clinical practice: tapering versus abrupt discontinuation. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; **61:** 303–07.
- 35 Murata Y, Kobayashi D, Imuta N, et al. Effects of the serotonin 1A, 2A, 2C, 3A, and 3B and serotonin transporter gene polymorphisms on the occurrence of paroxetine discontinuation syndrome. *J Clin Psychopharmacol* 2010; **30:** 11–17.
- 36 Amsden GW, Georgian F. Orthostatic hypotension induced by sertraline withdrawal. *Pharmacotherapy* 1996; **16:** 684–86.
- 37 Dominguez RA, Goodnick PJ. Adverse events after the abrupt discontinuation of paroxetine. *Pharmacotherapy* 1995; **15:** 778–80.
- 38 Benazzi F. Venlafaxine withdrawal symptoms. Can J Psychiatry 1996; 41: 487.

- 39 Bockting CLH, Klein NS, Elgersma HJ, et al. Effectiveness of preventive cognitive therapy while tapering antidepressants versus maintenance antidepressant treatment versus their combination in prevention of depressive relapse or recurrence (DRD study): a three-group, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Psychiatry* 2018; **5:** 401–10.
- 40 Scholten WD, Batelaan NM, van Oppen P, et al. The efficacy of a group CBT relapse prevention program for remitted anxiety disorder patients who discontinue antidepressant medication: a randomized controlled trial. *Psychother Psychosom* 2018; **87:** 240–42.
- 41 Baldessarini RJ, Tondo L, Ghiani C, Lepri B. Illness risk following rapid versus gradual discontinuation of antidepressants. *Am J Psychiatry* 2010; **167:** 934–41.
- 42 Maixner SM, Greden JF. Extended antidepressant maintenance and discontinuation syndromes. *Depress An- xiety* 1998; **8** (suppl 1): 43–53.
- 43 Turton S, Lingford-Hughes A. Neurobiology and principles of addiction and tolerance. *Medicine (Baltimo-re)* 2016; **44:** 693–96.
- 44 Dilsaver SC. Withdrawal phenomena associated with antidepressant and antipsychotic agents. *Drug Saf* 1994; **10:** 103–14.
- 45 Ashton H. The diagnosis and management of benzodiazepine dependence. *Curr Opin Psychiatry* 2005; **18:** 249–55.
- 46 Hodding GC, Jann M, Ackerman IP. Drug withdrawal syndromes: a literature review. *West J Med* 1980; **133**: 383–91.
- 47 Olver JS, Burrows GD, Norman TR. Discontinuation syndromes with selective serotonin reuptake inhibitors: are there clinically relevant differences? *CNS Drugs* 1999; **12**: 171–77
- 48 Lader M, Tylee A, Donoghue J. Withdrawing benzodiazepines in primary care. *CNS Drugs* 2009; **23**: 19–34.
- 49 Brett J, Murnion B. Management of benzodiazepine misuse and dependence. *Aust Prescr* 2015; **38**: 152–55.
- 50 Chou TC, Talalay P. Quantitative analysis of dose-effect relationships: the combined effects of multiple drugs or enzyme inhibitors. Adv Enzyme Regul 1984; 22: 27–55.
- 51 Brouillet E, Chavoix C, Bottlaender M, et al. In vivo bidirectional modulatory effect of benzodiazepine receptor ligands on GABAergic transmission evaluated by positron emission tomography in non-human primates. *Brain Res* 1991; **557:** 167–76.
- 52 Ashton H. The treatment of benzodiazepine dependence. Addiction 1994; 89: 1535-41.
- 53 Weller IVD, Ashby D, Brook R, et al. Report of the CSM Expert Working Group on the safety of selective serotonin reuptake inhibitors. London: Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, 2005.
- 54 Perahia DG, Kajdasz DK, Desaiah D, Haddad PM. Symptoms following abrupt discontinuation of duloxetine treatment in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord* 2005; **89:** 207–12.
- 55 Michelson D, Fava M, Amsterdam J, et al. Interruption of selective serotonin reuptake inhibitor treatment. Double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Psychiatry* 2000; **176:** 363–68.
- 56 Zajecka J, Fawcett J, Amsterdam J, et al. Safety of abrupt discontinuation of fluoxetine: a randomized, place-bo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 1998; **18:** 193–97.
- 57 Henry ME, Moore CM, Kaufman MJ, et al. Brain kinetics of paroxetine and fluoxetine on the third day of placebo substitution: a fluorine MRS study. *Am J Psychiatry* 2000; **157:** 1506–08.
- 58 Yasui-Furukori N, Hashimoto K, Tsuchimine S, Tomita T. Characteristics of escitalopram discontinuation syndrome: a preliminary study. *Clin Neuropharmacol* 2016; **39:** 125–27.
- 59 Stahl SM. Mechanism of action of serotonin selective reuptake inhibitors. Serotonin receptors and pathways mediate therapeutic effects and side effects. *J Affect Disord* 1998; **51:** 215–35.
- 60 Meyer JH, Wilson AA, Sagrati S, et al. Serotonin transporter occupancy of five selective serotonin reuptake inhibitors at different doses: an [11C]DASB positron emission tomography study. *Am J Psychiatry* 2004; **161:** 826–35.
- 61 Malberg JE, Schechter LE. Increasing hippocampal neurogenesis: a novel mechanism for antidepressant drugs. *Curr Pharm Des* 2005; **11:** 145–55.
- 62 Janssen DG, Caniato RN, Verster JC, Baune BT.

- A psychoneuroimmunological review on cytokines involved in antidepressant treatment response. *Hum Psychopharmacol* 2010; **25**: 201–15.
- 63 Renoir T. Selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant treatment discontinuation syndrome: a review of the clinical evidence and the possible mechanisms involved. *Front Pharmacol* 2013; **4:** 45.
- 64 Wamsley JK, Byerley WF, McCabe RT, McConnell EJ, Dawson TM, Grosser BI. Receptor alterations associated with serotonergic agents: an autoradiographic analysis. *J Clin Psychiatry* 1987; **48** (suppl): 19–25.
- 65 Meyer J, Kapur S, Eisfeld B, et al. The effect of paroxetine on 5-HT(2A) receptors in depression: an [(18)F]setoperone PET imaging study. *Am J Psychiatry* 2001; **158:** 78–85.
- 66 Haahr ME, Fisher PM, Jensen CG, et al. Central 5-HT4 receptor binding as biomarker of serotonergic tonus in humans: a [11C]SB207145 PET study. *Mol Psychiatry* 2014; **19:** 427–32.
- 67 Mawe GM, Hoffman JM. Serotonin signalling in the gut: functions, dysfunctions and therapeutic targets. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; **10:** 473–86.
- 68 Atkins GL, Nimmo IA. A comparison of seven methods for fitting the Michaelis-Menten equation. *Biochem J* 1975; **149:** 775–77.
- 69 Lanzenberger R, Kranz GS, Haeusler D, et al. Prediction of SSRI treatment response in major depression based on serotonin transporter interplay between median raphe nucleus and projection areas. *Neuroimage* 2012; **63:** 874–81.
- 70 Hieronymus F, Nilsson S, Eriksson E. A mega-analysis of fixed-dose trials reveals dose-dependency and a rapid onset of action for the antidepressant effect of three selective serotonin reuptake inhibitors. *Transl Psychiatry* 2016: **6:** e834.
- 71 Baldinger P, Kranz GS, Haeusler D, et al. Regional differences in SERT occupancy after acute and prolonged SSRI intake investigated by brain PET. *Neuroimage* 2014; **88:** 252–62.
- 72 Hiemke C, Härtter S. Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacol Ther* 2000; **85:** 11–28.
- 73 Stockmann T, Odegbaro D, Timimi S, Moncrieff J. SSRI and SNRI withdrawal symptoms reported on an internet forum. Int J Risk Saf Med 2018; 29: 175–80.
- 74 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:** 386–88.
- 75 Ferguson JM. SSRI antidepressant medications: adverse effects and tolerability. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2001; **3:** 22–27.
- 76 Preskorn SH. Clinically relevant pharmacology of selective serotonin reuptake inhibitors. An overview with emphasis on pharmacokinetics and effects on oxidative drug metabolism. *Clin Pharmacokinet* 1997; **32** (suppl 1): 1–21.
- 77 Schatzberg AF, Blier P, Delgado PL, Fava M, Haddad PM, Shelton RC. Antidepressant discontinuation syndrome: consensus panel recommendations for clinical management and additional research. *J Clin Psychiatry* 2006; **67** (suppl 4): 27–30.
- 78 Perahia DG, Quail D, Desaiah D, Corruble E, Fava M. Switching to duloxetine from selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants: a multicenter trial comparing 2 switching techniques. *J Clin Psychiatry* 2008; **69:** 95–105.
- © 2019 Elsevier Ltd. All rights reserved.

THE LANCET Psychiatry

Ergänzender Anhang

Dieser Anhang war Teil der ursprünglichen Vorlage und wurde von den Fachkollegen geprüft. Wir veröffentlichen ihn wie von den Autoren zur Verfügung gestellt.

Ergänzung zu: Horowitz MA, Taylor D. Tapering of SSRI treatment to mitigate withdrawal symptoms. *Lancet Psychiatry* 2019; online publiziert 5. März.

http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30032-X.

Anhänge

Citalopram Dosis (mg)	SERT Belegung (%)
60	87,8
40	85,9
20	80,5
19,0	80
12,6	75
9,1	70
6,9	65
5,4	60
4,2	55
3,4	50
2,9	45
2,3	40
1,8	35
1,5	30
1,1	25
0,83	20
0,58	15
0,37	10
0,17	5
0	0

Anhang Tabelle 1 – Citalopram. Die Tabelle zeigt die Serotonin-Transporter-Belegung (SERT) in Verbindung mit den üblichen klinischen Dosierungen von Citalopram sowie die Dosierungen, die einer 5 %igen Verringerung der SERT-Belegung entsprechen, berechnet anhand der Michaelis-Menten-Gleichung der besten Anpassung, die von den Autoren von Meyer et al (2004) abgeleitet wurde. ¹

Escitalopram Dosis (mg)	SERT Belegung (%)
30	87,8
20	85,9
15	84,0
10	80,5
9,52	80
6,3	75
4,5	70
3,4	65
2,7	60
2,1	55
1,7	50
1,4	45
1,2	40
0,92	35
0,73	30
0,56	25
0,42	20
0,29	15
0,18	10
0,08	5
0	0

Anhang Tabelle 2 – Escitalopram. Die Tabelle zeigt die Serotonin-Transporter-Belegung (SERT) in Verbindung mit den üblichen klinischen Dosierungen von Escitalopram sowie die Dosierungen, die einer 5 %igen Verringerung der SERT-Belegung entsprechen, berechnet anhand der Michaelis-Menten-Gleichung der besten Anpassung, die von den Autoren von Meyer et al (2004) für Citalopram abgeleitet wurde¹, für Citalopram und dann Teilung der Dosis durch zwei, folgend den Schätzungen der Dosisäquivalenz von Escitalopram im Vergleich zu Citalopram ².

Paroxetin Dosis (mg)	SERT Belegung (%)
60	93,9
40	90,2
20	81,0
18,9	80
14,4	75
11,4	70
9,1	65
7,4	60
6,1	55
	50
4,1	45
3,4	40
2,7	35
2,2	30
1,7	25
1,3	20
0.90	15
0,57	10
0,27	5
0	0

Anhang Tabelle 3 – Paroxetin. Die Tabelle zeigt die Serotonin-Transporter-Belegung (SERT) in Verbindung mit den üblichen klinisch verwendeten Paroxetin-Dosierungen sowie die Dosierungen, die einer 5 %igen Verringerung der SERT-Belegung entsprechen, berechnet anhand der Michaelis-Menten-Gleichung der besten Anpassung, die von den Autoren von Meyer et al (2004) für Paroxetin abgeleitet wurde.¹

Fluoxetin Dosis (mg)	SERT Belegung (%)
60	83,3
40	82,0
25,9	80
20	78,4
13,3	75
8,5	70
6,0	65
4,5	60
3,4	55
2,7	50
2,1	45
1,7	40
1,3	35
1,0	30
0,80	25
0,59	20
0,41	15
0,26	10
0,12	5
0	0

Anhang Tabelle 4 – Fluoxetin. Die Tabelle zeigt die Serotonin-Transporter-Belegung (SERT) in Verbindung mit den üblichen klinisch verwendeten Fluoxetin-Dosierungen sowie die Dosierungen, die einer 5 %igen Verringerung der SERT-Belegung entsprechen, berechnet anhand der Michaelis-Menten-Gleichung der besten Anpassung, die von den Autoren von Meyer et al. für Fluoxetin abgeleitet wurden. ¹

Sertralin Dosis (mg)	SERT Belegung (%)
200	90,4
150	89,2
100	87,0
75	85,0
50	81,0
45,8	80
31,6	75
23,4	70
17,9	65
14,1	60
11,3	55
9,1	50
7,4	45
5,9	40
4,8	35
3,8	30
2,9	25
2,2	20
1,5	15
0,95	10
0,45	5
0	0

Anhang Tabelle 5 – Sertralin. Die Tabelle zeigt die Serotonin-Transporter-Belegung (SERT) in Verbindung mit den üblichen klinisch verwendeten Sertralin-Dosierungen sowie die Dosierungen, die einer 5 %igen Verringerung der SERT-Belegung entsprechen, berechnet anhand der Michaelis-Menten-Gleichung der besten Anpassung, die von den Autoren von Meyer et al. (2004) für Sertralin abgeleitet wurde.

Referenzen

- Meyer JH, Wilson AA, Sagrati S, et al. Serotonin Transporter Occupancy of Five Selective Serotonin Reuptake Inhibitors at Different Doses: An [11C]DASB Positron Emission Tomography Study. Am J Psychiatry 2004; 161: 826–35.
- Sanchez C, Bogeso K, Ebert B, Reines E, Braestrup C. Escitalopram versus citalopram: the surprising role of the R-enantiomer. Psychopharmacology (Berl) 2004; 174: 163–76.

Anhang 1: Discontinuation Emergent Signs and Symptoms (DESS-Checkliste)

Das ist die im Fachbeitrag erwähnte Checkliste von beim Entzug auftretender Anzeichen und Symptome. Anhand dieser Checkliste kannst Du überprüfen, ob sich nach einer Reduzierung des SSRI ein neues Entzugssymptom dazu gekommen ist, ein bestehendes (altes) Symptom sich verschlechtert oder verbessert hat, bzw. unverändert geblieben ist oder ein Symptom nicht mehr vorhanden ist.

*Hinweis: Die DESS-Checkliste (kurz "DESS") umfasst weder alle möglichen noch alle häufigen Entzugssymptome bzw. "Absetzerscheinungen". Beispielsweise fehlen die sogenannten "Zaps" (stromschlag-ähnliche Empfindungen), auch die nach neuerer Forschung häufig vorkommende Suizidalität wird nicht explizit erwähnt.^[2]

Dennoch hat die DESS den entscheidenden Vorteil, dass hiermit die Diagnose eines Absetzsyndroms mit hoher Sicherheit gestellt werden kann:

Mehr als 3 DESS-Punkte während oder nach dem Absetzen von SSRI- oder SNRI-Antidepressiva bestätigt die Diagnose des Entzugssyndroms (vgl. SRI-Absetzsyndrom).^[1]

Treten die Symptome innerhalb von 2 Wochen nach Dosisverringerung oder Absetzen auf, ist stets vom Vorliegen des Entzugssyndroms auszugehen, auch wenn das klinische Bild einem Rückfall ähnelt: Die Diagnosekriterien für ein Depressionsrezidiv erfordern eine Mindestdauer der depressiven Episode von 2 Wochen (DSM-IV und ICD-10, gilt für Patienten in Remission).^[1]

Für die Diagnose und damit für die Unterscheidung zum Rezidiv ist es unerheblich, ob die Absetzsymptome denen einer Depression ähneln oder sich von den ursprünglich behandelten Symptomen unterscheiden. Definierend ist allein das Auftreten im zeitlichen Zusammenhang mit einer Dosisreduktion oder dem Absetzen.^{[1],[2]}

*übernommen aus dem ADFD (https://adfd.org/austausch/viewtopic.php?t=9345)

Anleitung: Nach einer Dosisreduktion bitte stets nur eine Antwort für jedes Symptom ankreuzen.

Symptom	neues Symptom	altes Symptom, aber ver- schlechtert	altes Symptom, aber gebessert	altes Symptom, unverändert	Symptom nicht vorhanden
Nervosität oder Ängstlich- keit					
Gehobene Stimmung, "High" sein					
Reizbarkeit					
Plötzliche Stimmungsver- schlechterung					
Plötzliche Wutausbrüche					
Plötzliche Panikattacken oder andere Angstzustän- de					
Weinphasen, Weinerlich- keit ("nah am Wasser")					
Agitation (Aufgeregtheit, Bewegungsunruhe)					
Unwirklichkeitsgefühle, "losgelöst" sein (Dereali- sation)					
Verwirrtheit oder Konzen- trationsstörungen					
Vergesslichkeit oder andere Gedächtnisstörungen					
Stimmungsschwankungen					
Schlafstörungen, Schlaflo- sigkeit					
Vermehrtes oder unge- wöhnliches Träumen, Alp- träume					
Vermehrtes Schwitzen					
Zittern, Schauern					
Muskelspannung oder -steifheit					

Symptom	neues Symptom	altes Symptom, aber ver- schlechtert	altes Symptom, aber gebessert	altes Symptom, unverändert	Symptom nicht vorhanden
Muskelschmerzen					
Unruhegefühl in den Beinen, ("restless legs")					
Muskelkrämpfe, -spas- men, oder Zuckungen					
Erschöpfung, Müdigkeit					
Unsicherer Gang oder Ko- ordinationsstörungen					
Verschwommenes Sehen					
Gereizte, entzündete Augen (Konjunktivitis)					
Unkontrollierbare Mund- oder Zungenbewegungen					
Probleme beim Sprechen oder undeutliche Aussprache					
Kopfschmerzen					
Vermehrte Speichelbil- dung					
Benommenheit, Gleichgewichtsstörungen, Schwindel					
Laufende Nase					
Kurzatmigkeit, "nach Luft schnappen"					
Frösteln oder Schüttelfrost					
Fieber					
Erbrechen					
Übelkeit					

Symptom	neues Symptom	altes Symptom, aber ver- schlechtert	altes Symptom, aber gebessert	altes Symptom, unverändert	Symptom nicht vorhanden
Durchfall					
Bauchkrämpfe					
Blähungen					
Ungewöhnliche Sehwahr- nehmungen (Lichter, Far- ben, geometrische For- men, usw.)					
Brennen, Taubheits-, Krib- belgefühle					
Ungewöhnliche Geräusch- empfindlichkeit					
Klingeln oder andere Ohr- geräusche					
Ungewöhnliche Geruchs- oder Geschmacksempfin- dungen					

Referenzen

- 1 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.
- 2 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.

Absetzen von Antidepressiva und Neuroleptika

Überfällige ärztliche Hilfen

Das Absetzen von Psychopharmaka ist ein schwieriges Thema, sowohl für Ärzte als auch für Patienten. In diesem Beitrag wird dafür plädiert, vorsichtig mit der Erstverordnung zu sein, Patienten beim Absetzen zur Seite zu stehen und die Erfahrungen Psychiatriebetroffener zu berücksichtigen.

S chon in den 1960er-Jahren berichteten Psychiater, allen voran Prof. Dr. Rudolf Degkwitz, DGPN-Präsident 1971/1972, von teilweise extrem belastenden Entzugssymptomen bei Antidepressiva und Neuroleptika - dies blieb ein halbes Jahrhundert lang allerdings folgenlos. Erst 2016 entstand mit der von der Berliner Organisation Psychiatrie-Erfahrener und Psychiatrie-Betroffener (BOP&P) einberufenen Expertenrunde zur Entwicklung eines Curriculums zum kompetenten Begleiten beim Reduzieren beziehungsweise Absetzen von Psychopharmaka (Psychexit) eine fächerübergreifende, konsensorientierte und Betroffene nicht weiterhin ausgrenzende Diskussion. Diese Diskussion wurde im Symposium "Ein neuer Umgang mit Absetz- und Entzugsproblemen bei Antidepressiva und Neuroleptika" (geleitet von den DGPPN-Präsidenten Prof. Dr. Andreas Heinz und Dr. Peter Lehmann)

beim DGPPN-Kongress 2018 in Berlin weitergeführt.

Viele Fragen bestehen weiterhin. Wie findet man zuverlässige Informationen zum risikoarmen Reduzieren und Absetzen von Psychopharmaka? Wie lässt sich Schulungsmaterial für Ärzte, Heilpraktiker, Pflegekräfte, Psychotherapeuten, Sozialarbeiter, Selbsthilfegruppen, Patienten und Angehörige erstellen und verbreiten? Wie finden Patienten kompetente Ärzte, wo stationäre oder ambulante Möglichkeiten der Unterstützung? Können sie bei Absetz- und Entzugsproblemen kurzfristig und niederschwellig stationär aufgenommen werden?

Entzugsproblematik beim Absetzen von Antidepressiva

In der Übersichtsarbeit über Antidepressivaentzugssymptome von Davies und Read wurden auch die größten Untersuchungen per Betroffenenbefragungen

adäquat berücksichtigt, kontrollierte Studien ein- sowie Studien mit Interessenskonflikten ausgeschlossen [1]. Es konnte gezeigt werden, dass Entzugssymptome beim Reduzieren und Absetzen von Antidepressiva bei durchschnittlich 56% der Patienten auftreten; bei 46% davon sind die Symptome schwerwiegend. Je länger die Einnahme dauert, desto wahrscheinlicher treten Entzugssymptome auf [2, 3, 4]. Bei einer Befragung von 752 Antidepressivanutzern, wovon die allermeisten das Medikament mindestens ein oder zwei Jahre einnahmen, versuchten 36 % abzusetzen. scheiterten aber [5]. In einer anderen Befragung unter langjährigen Anwendern von Psychopharmaka, vor allem Antidepressiva, konnten nur 54 % das Medikament komplett absetzen [6].

Das Review von Henssler et al. kommt zu dem Ergebnis, dass "kontrollierte und qualitativ hochwertige Studien einen vorrangig selbstlimitierenden Verlauf milder Symptomatik nahelegen" [7]. Übersehen wurde dabei, dass kontrollierte Studien nur kurze Therapiezeiträume von fast ausschließlich maximal sechs Monaten, überwiegend nur über drei Monate umfassen [8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21]. Diese Zeiträume liegen in der Praxis unter der leitlinienbasierten Behandlungsempfehlung von mindestens vier- bis neunmonatiger Erhaltungstherapie nach einer Remission. Auch steigen die Zahlen der Langzeiteinnahmen: Etwa die Hälfte der Betroffenen nahmen Antidepressiva mindestens zwei Jahre lang ein [22, 23, 24, 25]. Laut einer kontrollierten Studie bei Langzeiteinnahme von mindestens neun Monaten konnten nur 7 % der Betroffenen ihr Antidepressivum absetzen [26].



Patienten brauchen ärztliche Unterstützung, wenn sie Psychopharmaka absetzen wollen, schon um etwa Entzugsphänomene und gesundheitliche Risiken abschätzen zu können.

Entzugserscheinungen können Wochen, Monate, schlimmstenfalls sogar Jahre anhalten [1, 27, 28]. Mehrere Patientenerhebungen zum Absetzen von Psychopharmaka – hauptsächlich Antidepressiva – zeigten wenig ärztliche Unterstützung trotz häufiger schwerer Entzugssymptome [6, 28, 29]. "Die Entzüge sind so schlimm, dass ich nicht in der Lage bin, einfache Aufgaben auszuführen, wie eine Tasse Tee zu machen, geschweige denn das Haus zu verlassen. (...) Es hat mein Leben, so wie ich es kannte, zerstört und machte mich unfähig, normal oder gesund zu funktionieren. (...) Es ist weit schlimmer als alles, was ich erfahren habe, bevor ich das Medikament einnahm", berichten drei Betroffene von Antidepressivaentzugssymptomen. 30 % aller Befragten dieser Untersuchung konnten auf unbestimmte Zeit ihrer Arbeit wegen der Entzugserscheinungen nicht mehr nachgehen [28].

Häufigkeit, Dauer und Schwere unterschätzt

Davies und Read zeigten in ihrem Review, dass die Leitlinien auch in den USA und England dringender Überarbeitung bedürfen, weil sie die Häufigkeit, Dauer und Schwere von Entzugssymptomen unterschätzen und damit wahrscheinlich zu weitverbreiteten Fehldiagnosen bei Entzugssymptomatiken, wie der Verwechslung mit einem Rezidiv oder einem Behandlungsfehler, beitragen sowie zu einer daraus folgenden verlängerten Einnahmedauer und zu immer höher werdenden Verordnungszahlen [1]. "Viele Absetzsymptome sind physisch. Fehler beim Diagnostizieren können zu unnötigen Überweisungen und Untersuchungen führen, um ein "physisches" Problem zu identifizieren" [30].

Auch in der in Deutschland gültigen S3-Leitlinie Unipolare Depression, deren Aktualisierung für 2020 geplant ist, wird das Thema der Entzugsproblematik bisher nachlässig in einem kleinen Absatz zum "Absetzen der Medikation" behandelt [31]. Dies erstaunt, weil die Leitlinie zwar die Übersichtsarbeit von Fava et al. zu SSRI kurz anspricht, aber nicht die dort gemachte Feststellung erwähnt, dass Entzugssymptome leicht als Rückfall fehldiagnostiziert werden können, weshalb sie sorgfältiger Untersuchung bedürfen [32]. Sie sagt auch nichts darüber, dass die Autoren für die Verwendung des Begriffs "Entzugssymptome" statt "Absetzsymptome" plädieren; letzterer Begriff werde der Schwere der potenziellen Symptomatiken nicht gerecht.

Die S3-Leitlinie empfiehlt bisher beim Absetzen "in der Regel eine schrittweise Reduktion über einen Zeitraum von vier Wochen" [31]. Das kontrastiert mit Daten aus Studien und Empfehlungen, die ergeben, dass viele Betroffene oft mehrere bis viele Monate oder sogar länger als ein Jahr zum Absetzen benötigen, und ein längerer Absetzprozess mit weniger Entzugssymptomen verbunden ist, diese mildert oder ganz verhindern kann [6, 29, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40].

Differenzialdiagnostik ist wichtig

Ohne Differenzialdiagnostik zwischen Entzugssymptomen vom Reduzieren oder Absetzen eines Antidepressivums und einem Rezidiv der depressiven Störung, der Angst- oder Zwangsstörung zu unterscheiden, bringt Patienten in die Gefahr, unnötig mit Antidepressiva weiterbehandelt zu werden und schlechtere Krankheitsprognosen mit sozialen Folgen zu bekommen.

Schon 1998 entwickelten Rosenbaum et al. zum Erkennen von Entzugssymptomen für die SSRI-Antidepressiva die Checkliste DESS (Discontinuation Emergent Signs and Symptoms) mit 43 überwiegend physischen, aber auch psychischen Symptomen [41, 42]. Auch Fava et al. plädieren für den Einsatz dieser Liste in der Praxis, um Veränderungen nach dem Reduzieren oder Absetzen zu erkennen und richtig zu deuten [32]. Die DESS-Checkliste ist auch auf Entzugssymptome anderer Antidepressivagruppen wie etwa trizyklische Antidepressiva, SNRI oder MAO-Hemmer anwendbar [43, 44, 45].

Chouinard und Chouinard unterscheiden drei Formen von SSRI- oder SNRI-Entzugssymptomen:

- _Neu auftretende unspezifische und spezifische Entzugssymptome ("new withdrawal symptoms")
- __Pharmakodynamische Gegenreaktion ("rebound") mit wiederkehrenden ursprünglichen Krankheitssymptomen

_Persistierende Entzugssymptome ("postwithdrawal persistent disorders")

Diese drei Typen der Entzugsphänomene müssten von einem Rezidiv unterschieden werden, das nochmals in einen Rückfall und eine gänzlich neue Episode unterteilt werde. Voraussetzung für die Diagnose bei allen drei Formen von Entzugssymptomen sei die Einnahme des Antidepressivums über mindestens sechs Monate [46]. Laut DSM-5 kann das Antidepressivum-Diskontinuität-Syndrom (ADDS) schon ab einmonatiger Einnahme diagnostiziert werden und befindet sich dort in der Kategorie der medikamenteninduzierten Bewegungsstörungen und anderer unerwünschter Anwendungswirkungen von Medikamenten [47, 48].

Ein weiteres diagnostisches Kriterium für neu auftretende Entzugssymptome sei zum Beispiel mindestens ein neues unspezifisches Symptom wie Schlafstörungen, Übelkeit, Tremor, Agitation oder Depression, die auch beim Absetzen vieler anderer psychoaktiver Arzneimittel auftreten. Merkmale SSRI-/SNRIspezifischer Entzugssymptome sind zum Beispiel (mindestens zwei Symptome, jedes davon aus einem anderen der folgenden sieben Bereiche):

- _Grippeähnliche Beschwerden (allgemein)
- _Tachykardie (kardiovaskulär)
- _Durchfall (gastrointestinal)
- _Myalgien (neuromuskulär)
- _Parästhesien (sensorisch)
- _Gedächtnisstörungen (kognitiv)
- _Genitale Hypersensitivität (sexuell) Unter anderem sei ein Kriterium für Rebound-Entzugssymptome die Rückkehr ursprünglicher Krankheitssymptome wie etwa Angst, Panikattacken, Schlaflosigkeit oder Depression, und für persistierende Post-Entzugssymptome zum Beispiel Schlaflosigkeit, posttraumatischer Stress, Panikattacken, generalisierte Angststörung oder Depression. Diese Symptome können entweder neu sein, oder es treten schon bekannte Symptome mit größerer Intensität sowie zusätzliche Symptome auf [46].

Die Differenzierung zwischen einem Antidepressivum-Entzugssyndrom möglicherweise auch durch Reduktionen ausgelöst - und einem Rezidiv der

psychischen Störung kann im Einzelfall schwierig sein. Ein wichtiges differenzialdiagnostisches Kriterium ist der zeitliche Zusammenhang. Entzugssymptome tauchen typischerweise innerhalb einiger Tage - aber auch später - nach dem Reduzieren oder Absetzen auf, auch bei graduellem Reduzieren [32, 45]. Der Entzug von Antidepressiva verläuft in zwei Phasen: Die unmittelbare Entzugsphase besteht aus neuen und Reboundsymptomen, die innerhalb von 36 bis 96 Stunden nach dem Reduzieren oder Absetzen auftreten und bis zu sechs Wochen anhalten können. Dann folgt eine Post-Entzugsphase, die aus tardiven Rezeptoren-Supersensitivitätsstörungen ("persistent postwithdrawal disorders") besteht. Diese Phase beginnt sechs Wochen nach dem Absetzen, verschwindet selten spontan und kann bei Nicht-Wiedereinnahme mehrere Monate bis Jahre andauern [1, 27, 28, 46].

Das Verschwinden oder die deutliche Linderung von Symptomen kurz nach einer Reexposition - meist innerhalb von 24 Stunden - ist ein weiterer Hinweis auf Entzugssymptome, ebenso die "klinisch signifikante Beeinträchtigung oder das Leid in sozialen, beruflichen, oder anderen wichtigen Funktionsbereichen, und dass die Symptome nicht aufgrund einer generellen Krankheit oder durch eine andere psychische Störung oder anderen Substanzgebrauch begründet sind" [30, 46].

Probleme beim Reduzieren und Absetzen von Neuroleptika

"Lassen wir unsere Patientinnen und Patienten nicht allein mit ihren Sorgen und Problemen, wenn sie sich – aus welchem Grund auch immer - selbst entscheiden, ihre Psychopharmaka absetzen zu wollen? Wo können sie Unterstützung, Verständnis und positive Vorbilder finden, wenn sie sich enttäuscht von uns abwenden (und wir uns von ihnen)?", fragte 2002 Pirkko Lahti, seinerzeit Präsidentin der World Federation for Mental Health, in dem ersten Buch weltweit zum Thema [49]. Das Problem ist nach wie vor aktuell [50, 51].

Absetzen aus medizinischen Erwägungen

Herstellerfirmen informieren Ärzte, sie mögen Antidepressiva beziehungsweise Neuroleptika sofort reduzieren oder absetzen, wenn Depressionen oder Suizidalität neu auftreten, Agranulozytosen, Hyperthermien, maligne neuroleptische Syndrome, Hyponatriämien, erhöhter Augeninnendruck, kardiale Symptome wie etwa QT-Verlängerung, dauerhaft erhöhte Leberwerte und andere Leberfunktionsstörungen, Zeichen einer tardiven Dyskinesie oder eines zerebrovaskulären Ereignisses [52]. Allerdings sind die Herstellerinformationen oft unseriös: Falls etwa Clozapin oder Quetiapin abgesetzt werden soll, wird empfohlen, dies mindestens über einen Zeitraum von ein bis zwei Wochen zu tun. Dies ist gerade nach längerer Einnahme viel zu kurz und kann zu gravierenden Entzugssymptomen führen. Ärztlicherseits werden unerwünschte Wirkungen oft als Symptomverschiebungen fehlinterpretiert, mit der Konsequenz von Augmentation, Dosiserhöhung oder Dauerbehandlung [53, 54].

Aufgrund ihrer häufig prekären Lebensumstände und der daraus resultierenden desolaten körperlichen Verfassung sind Menschen mit ernsten psychiatrischen Diagnosen hoch vulnerabel. Laut Janssen Pharmaceuticals schlägt sich deren geringe körperliche Belastbarkeit in einer um durchschnittlich 25 Jahre reduzierten Lebenserwartung nieder [55]. Die sich aufaddierende langfristige Schädigung durch Neuroleptika stellt ein hohes Gesundheitsrisiko und gegebenenfalls auch einen Grund zum Absetzen dar [56].

Absetzen aus ethischen Erwägungen

Wie man Medikamente absetzt, lernen Ärzte nicht, so Finzen et al. Es stelle zudem ein ethisches Problem dar, einen absetzwilligen Patienten aus der Praxis zu schicken, sogar einen Kunstfehler. Wenn jemand Psychopharmaka absetzen oder reduzieren wolle, habe der behandelnde Arzt ihm zu helfen - auch wenn er anderer Meinung sei [57]. Nicht vergessen werden darf das Risiko eines kalten Entzugs mit seinen gesundheitlichen Gefahren, wenn der alleingelassene Patient abrupt absetzt. Mangelnde Akzeptanz von Psychopharmaka wird in der aktualisierten S3-Leitlinie Schizophrenie als Grund für zu unterstützende Absetzversuche genannt [58].

Absetzen aus juristischen Erwägungen

In der Vergangenheit werteten Gerichte iatrogene Arzneimittelabhängigkeit als Krankheitszustand, der Therapiemöglichkeiten zerstöre oder erschwere und einen Heilungsprozess erforderlich mache [59, 60], und somit als Straftatbestand der Körperverletzung gemäß StGB § 223. Holznagel et al. warnen in "Schadensmanagement für Ärzte - Juristische Tipps für den Ernstfall", dass hierunter auch Veränderungen der seelischen Gesundheit fallen, wenn sie medizinischen Krankheitswert besitzen; auch deshalb könne die Verursachung einer Medikamentenabhängigkeit den Straftatbestand einer Körperverletzung erfüllen [61].

Einige Hersteller gestehen in ihren Fachinformationen bei Antidepressiva wie Sertralin und Tianeptin mittlerweile das Risiko einer Medikamentenabhängigkeit ein, allerdings ohne Hinweise, wie diese zu vermeiden ist. Daneben reden Ärzte gerne von "Absetzproble-

lab. 1: Empfehlenswerte Internetadressen beim Absetzen von Antidepressiva und
Neuroleptika

Internetadresse	Betreiber der Seite
www.absetzen.info	Arbeitsgruppe Psychexit
www.adfd.org	ADFD – Unabhängige Information und Austausch über Nebenwirkungen und Absetzsymptome von Psychophar- maka; private Initiative von Betroffenen und Angehörigen
www.peter-lehmann.de/absetzen	Peter Lehmann, Mitautor dieses Beitrags
www.recoveringfrompsychiatry.com	Laura Delano, Patientenaktivistin

men" und "Absetzsyndromen", was die Problematik der körperlichen Abhängigkeit verdeckt. Von "Entzugssymptomen" oder "Entzugssyndromen" sprechen Neuroleptikahersteller bisher einzig bei Haloperidol und Risperidon [62, 63]. Heinz nennt dieses Krankheitsbild "eine Art Entzugssyndrom" [64]. Wenn Neugeborene betroffen sind, deren Mütter im letzten Trimenon Neuroleptika erhielten, sprechen Hersteller bei nahezu allen Neuroleptika unisono von "Entzugserscheinungen" und "Entzugssyndromen" und empfehlen gegebenenfalls die Verlegung auf die Intensivstation sowie eine längere Hospitalisation [52].

Von Toleranzbildung bis Supersensibilisierung

Dass Patienten über das Risiko der Abhängigkeit bei Neuroleptika aufgeklärt werden müssen, ging eigentlich schon aus den Publikationen von Degkwitz wie auch Battegay in den 1960er-Jahren hervor [65, 66]. Degkwitz hatte gewarnt: Im Laufe der Zeit lerne der Organismus, die zugeführten Mittel rascher abzubauen, es komme zu einer Toleranzsteigerung. Wegen unerträglicher Entziehungserscheinungen sei es bei einem Teil der chronisch Behandelten schwierig, wenn nicht unmöglich, die Neuroleptika wieder abzusetzen [67]. Auch würden sich die Symptome beim Absetzen von Neuroleptika nicht von denen bei Alkaloiden und Schlafmitteln unterscheiden [68]. Die Entzugssymptome könnten zu einer psychischen Abhängigkeit führen: Ärzte, Angehörige und Betroffene glauben an zwangsläufig auftretende Rückfälle und die Notwendigkeit einer Dauerbehandlung [68]. Zu den psychischen, zentralnervösen und körperlichen Entzugssymptomen von Neuroleptika zählen Depressionen, Angstzustände, bound- und Entzugspsychosen, Schlafstörungen, vegetative Störungen, Kreislaufkollaps, Dyskinesien und vieles mehr [69, 70]. Es ist bekannt, dass abruptes Absetzen von Neuroleptika zum Zusammenbruch blockierter Stoffwechselvorgänge und nachfolgend tödlich verlaufenden Krampfstadien führen kann [71].

Veränderungen des Rezeptorensystems gelten als behandlungsbedingte Ursachen von Toleranzbildung, Supersensitivitätspsychosen sowie tardiven

Psychosen. Mit Supersensitivitätspsychosen, die in Häufigkeiten bis zu 43 % auftreten [72], geht eine weitere Toleranzentwicklung gegenüber Neuroleptika einher, Verschlechterung psychotischer Symptome auch bei kontinuierlicher Neuroleptika-Verabreichung sowie erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Stress. Bereits geringe psychosoziale Belastungen können dann psychotische Symptome verstärken oder einen Rückfall auslösen [73, 74, 75, 76, 77, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86].

Auch sogenannte atypische Neuroleptika können Dopaminrezeptoren verändern und damit Psychosen auslösen, verstärken und chronifizieren. Ihre Wirkung ist verbunden mit einer möglichen Toleranzentwicklung [87, 88, 89]. Tornatore et al. warnten, unter der Langzeittherapie seien Verschlechterungen psychotischer Verläufe mit Aktualisierung der Wahnsymptomatik und verstärkten Halluzinationen beobachtet worden [90]. Die betroffenen Patienten hätten typischerweise auf niedrige oder mittlere Dosen von Neuroleptika zuerst gut angesprochen, doch Rezidive hätten jeweils Dosissteigerungen erforderlich gemacht, bis die Symptomatik schließlich nur noch durch Gabe von Höchstdosen beherrschbar gewesen sei. Auch in Tierversuchen zeigte sich, dass eine anhaltende Gabe von Neuroleptika zur Supersensitivierung der Dopaminrezeptoren und zur Dopaminüberaktivität führen kann [91, 92, 93, 94, 95, 96].

Ideologische Diskussion versus Lösung der Alltagsprobleme

Aufgrund des fehlenden Suchtpotenzials wird das Risiko der körperlichen Abhängigkeit von Neuroleptika generell bestritten, besonders wenn finanzielle Verflechtungen mit der Pharmaindustrie vorliegen [97, 98]. Auch zur Toleranzbildung, Behandlungsresistenz, Dopamin-Hypersensitivität und Häufigkeit von Supersensitivitätspsychosen besteht keine Einigkeit. Wie in den 1980er-Jahren, als Richter die Bewirkung einer Arzneimittelabhängigkeit bei Benzodiazepinen als Straftatbestand erkannten, wird wohl bei Neuroleptika erst eine Verurteilung der Hersteller und Verordner für Klarheit sorgen. An den mangelhaften Herstellerinformationen zu Absetzrisiken

dürfte sich erst etwas ändern, wenn Geschädigte Schadenersatzansprüche aus der Gefährdungshaftung gemäß § 84 Arzneimittelgesetz durchgesetzt haben [99]. Das Absetzen von Medikamenten ist keine ideologische Frage, sondern ein pragmatisches Alltagsproblem [100].

Von den Initiativen Psychiatriebetroffener lernen

Patienten werden angehalten, nicht ohne ärztliche Begleitung abzusetzen. Aber es ist schwierig, kompetente ärztliche Begleitung zu finden, wenn man etwa Rezepte für Ausschleichstreifen oder Rezepturen für kleinschrittiges Reduzieren braucht, Anleitung zum Absetzen von Kombinationen benötigt oder sich generell überfordert glaubt [101, 102]. Hinzu kommt, dass Ärzte sogar als Risikofaktor gelten, aufgrund ungenügenden Wissens über Entzugssymptome und risikominderndes Reduzieren beziehungsweise Absetzen sowie Fehlinformationen seitens der Pharmaindustrie [6, 103]. Ob man mit oder gegen ärztlichen Rat absetzt, sei für einen erfolgreichen Absetzprozess unerheblich, ergab eine vom britischen Gesundheitsministerium finanzierte Studie nach 250 Interviews mit Patienten, die erfolgreich Psychopharmaka abgesetzt hatten [104, 105].

Wichtige Faktoren beim Absetzen sind _ein langsames Reduzieren,

- _eine stabile psychische Verfassung,
- _keine aktuellen Stressoren,
- _eine ruhige Umgebung,
- _Geduld und Achtsamkeit,
- _eine verantwortungsbewusste Einstellung beim Patienten,
- _ein unterstützendes Umfeld,
- _kompetente Ärzte und Therapeuten,
- _geeignete Hilfemaßnahmen und erreichbare Helfer,
- _eine unterstützende Selbsthilfegruppe (auch im Internet)
- _und eine Vertrauensperson [106]. Statt kustodialer Haltung und einer Fortsetzung des Expertenmonologs ist die Einbeziehung des Erfahrungswissens Psychiatriebetroffener erwünscht [107, 108].

Empfehlungen aus der Erfahrung

Absetzerfahrene Psychiatriebetroffene und Helfer empfehlen einen Krisenoder Recoveryplan sowie eine psychoso-

ziale Patientenverfügung, moderate körperliche Betätigung, Reflexion (etwa mithilfe eines Absetztagebuches), erfüllende Beschäftigung, gesunde Ernährung inklusive viel Flüssigkeit, Verzicht auf Alkohol und Aufputschmittel, Ermutigung, die Bereithaltung symptomlindernder Substanzen und Vertrauen in die Selbstheilungskräfte [109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116].

Das Überwinden möglicher Schlafstörungen spielt eine besondere Rolle. Sollten sie nicht mit Hausmitteln zu bewältigen sein, empfehlen Ärzte und Betroffene notfalls Benzodiazepine mit mittellanger Halbwertzeit - aufgrund des Suchtpotenzials nur kurzzeitig [117]. Spätestens wenn der Absetzprozess bewältigt ist, sollten sich die Betroffenen kritisch mit ihren Anteilen beim Entstehen der ursprünglichen Krisen auseinandersetzen [118, 119, 120, 121, 122, 123].

Sorgfältige Aufklärung nötig

Um den oft realitätsfernen Vorstellungen bei allen Beteiligten und der Nonchalance der Schulpsychiatrie etwas entgegenzusetzen, lud BOP&P von 2016 bis 2019 vier Expertenrunden ein. Gemeinsam wurde ein Curriculum "Psychexit -Kompetente Hilfe beim Absetzen von Antidepressiva und Neuroleptika" entwickelt [124, 125, 126, 127].

Inzwischen sind auch einzelne schulmedizinisch orientierte Psychiater initiativ geworden. Patienten sollten über das Risiko von Abhängigkeit und nach dem Absetzen auftretenden Reboundeffekten aufgeklärt werden, bevor sie sich für ein Antidepressivum entscheiden, so Bschor, Mitautor der S3-Leitlinie Unipolare Depression [128]. Psychiater einiger Kliniken in Rheinland-Pfalz warnen in Aufklärungsbroschüren deutlich vor dem Risiko körperlicher Abhängigkeit bei Antidepressiva [129].

Die psychotherapeutische Schwerpunktstation für Psychosen im Landeskrankenhaus Andernach bietet für die Betroffenen des Versorgungsbereiches neuerdings sogar die stationäre Aufnahme zum kontrollierten Absetzen von Antipsychotika an. Und auch die Soteria-Station an der Psychiatrischen Universitätsklinik der Charité am St. Hedwig Krankenhaus in Berlin macht dieses Angebot. Von körperlicher Abhängigkeit von Neuroleptika will man noch nicht sprechen, aber es wird geraten, das Reduzieren oder Absetzen "(...) mit erfahrenen Begleitern zu besprechen. Sollten Sie sich dazu entschließen, sind wir gerne bereit, Sie im Rahmen unserer Möglichkeiten dabei zu begleiten" [130]. Mustergültig erfolgt das Angebot nicht nur in Alltagssprache, sondern auch in leichter Sprache und einer Reihe von Fremdsprachen [131]. Hoffnung gibt auch, dass Absetzempfehlungen und -problematiken sowie die Empfehlung, hierüber aufzuklären, in die aktualisierte S3-Leitlinie Schizophrenie aufgenommen wurden; allerdings werden erfahrungswissenschaftlich orientierte Publikationen und Erkenntnisse weiter ausgeblendet [58].

Offene Fragen und gute Informationsquellen

Vieles bleibt noch offen: Wo findet man stationäre Unterstützung beim Absetzen? Wie erhalten Betroffene über einen langen Zeitraum die Möglichkeit, niederschwellig und kurzfristig aufgenommen zu werden? Kann eine Datei mit Adressen von Ärzten und sonstigen Berufsgruppen entwickelt werden, die nutzerorientiert das Absetzen unterstützen [132]? Bisher ist das Gros der Patienten nicht informiert über die sehr häufige Entzugssymptomatik bei Antidepressiva und Neuroleptika, es gibt keine Diagnosen "Antidepressivaabhängigkeit" oder "Neuroleptikaabhängigkeit". Das "Antidepressiva-Diskontinuitäts-Syndrom" steht zwar im DSM 5, aber nicht im ICD 10. Entzugssymptome können somit nicht richtig kodiert werden, es gibt keine finanzielle Kompensation, keine Rehabilitationsangebote, nahezu kein Konzept einer (teil-)stationären niederschwelligen Aufnahme bei Entzugssymptomen und kaum im Absetzen erfahrene Ärzte.

Für Hilfesuchende sind seriöse Informationsquellen im Internet von großem Wert (Tab. 1) [133]. Hervorzuheben ist das Antidepressiva-Forum Deutschland, das über Abhängigkeit und unerwünschte Psychopharmakawirkungen aufklärt und Erfahrungsaustausch beim Absetzen anbietet, wenn Betroffene bei ihren Ärzten auf Unverständnis stoßen [134].

Wenn Ärzte Antidepressiva und Neuroleptika verordnen, ohne auf mögliche Entzugssymptome beim Reduzieren oder Absetzen hinzuweisen, verstoßen sie gegen das Patientenrechtegesetz (§ 630e BGB) sowie gegen die Behandlungsleitlinien und machen sich zivil- und strafrechtlich angreifbar. Hersteller informieren grob fahrlässig über potenzielle Entzugssymptome mit dem Ergebnis, dass viele Ärzte sowie Patienten viel zu schnell absetzen, Entzugsphänomene mit Rückfällen verwechseln und Psychopharmaka erneut verordnen beziehungsweise einnehmen, statt mit geeigneten Hilfen die Entzugserscheinungen zu überwinden. Nötig sind die Anwendung einer Differenzialdiagnostik, um Entzugsphänomene von Symptomen der ursprünglichen psychischen Problematik zu unterscheiden, Informationen über risikomindernde Maßnahmen beim Reduzieren und Absetzen zu vermitteln sowie geeignete Formen ambulanter, teilstationärer und stationärer Unterstützung.

Literatur

www.springermedizin.de/neurotransmitter

Markus Kaufmann

Dipl.-Sozialpädagoge (FH) Mitglied im Fachausschuss Psychopharmaka der DGSP

E-Mail: markus. kaufmann@mail.de

Peter Lehmann

Dipl.-Pädagoge, Dr. phil. h.c. Bis 2010 langjähriges Vorstandsmitglied im Europäischen Netzwerk von Psychiatriebetroffenen, Eosanderstraße 15, 10587 Berlin

E-Mail: mail@peterlehmann.de



Rund um den Beruf

Literatur

- Davies J, Read J. A systematic review into the incidence, severity and duration of antidepressant withdrawal effects: Are guidelines evidence-based? Addict Behav. 2019:97:111-21.
- Read J et al. Adverse emotional and interpersonal effects reported by 1829 New Zealanders while taking antidepressants. Psychiatry Res. 2014;216:67-73.
- Read J et al. The interpersonal adverse effects reported by 1008 users of antidepressants; and the incremental impact of polypharmacy. Psychiatry Res. 2017;256:423-27.
- Read J, Williams J. Adverse effects of antidepressants reported by a large international cohort: Emotional blunting, suicidality, and withdrawal effects. Curr Drug Saf. 2018;13:176-86.
- Read J et al. Staying on, and coming off, antidepressants: The experiences of 752 UK adults. Addict Behav. 2019;88:82-5.
- Ostrow L et al. Discontinuing psychiatric medications: A survey of long-term users. Psychiatr Serv. 2017;68:1232-38.
- Henssler J et al. Antidepressant withdrawal and rebound phenomena – a systematic review. Dtsch Arztebl Int 2019;116:355-61.
- Zajecka J et al. Safety of abrupt discontinuation of fluoxetine: A randomized, placebocontrolled study. J Clin Psychopharmacol. 1998;18:193-7.
- Allgulander C et al. Prevention of relapse in generalized anxiety disorder by escitalopram treatment. Int J Neuropsychopharmacol. 2006;9:495-505.
- Markowitz JS et al. An assessment of selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation symptoms with citalopram. Int Clin Psychopharmacol. 2000;15:329-33.
- Montgomery SA et al. 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.
- Ninan PT et al. 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(1). doi: 10.4088/PCC.14m01715.
- Goodwin GM et al. Agomelatine Study Group. 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.
- Stein DJ et al. Agomelatine prevents relapse in generalized anxiety disorder: a 6-month randomized, double-blind, placebo-controlled discontinuation study. J Clin Psychiatry. 2012;73:1002-8.
- Montgomery SA et al. Absence of discontinuation symptoms with agomelatine and occurrence of discontinuation symptoms with paroxetine: A randomized, doubleblind, placebo-controlled discontinuation study. Int Clin Psychopharmacol. 2004;19:271-80.
- 16. Khan A et al. Abrupt discontinuation compared with a 1-week taper regimen in de-

- pressed outpatients treated for 24 weeks with desvenlafaxine 50 mg/d. J Clin Psychopharmacol. 2014;34:365-8.
- Davidson JR et al. Duloxetine treatment for relapse prevention in adults with generalized anxiety disorder: A double-blind placebo-controlled trial. Eur Neuropsychopharmacol. 2008;18:673-81.
- Hartford J 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
- Oehrberg S et al. Paroxetine in the treatment of panic disorder: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. Br J Psychiatry. 1995;167:374-9.
- Rosenbaum JF et al. Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: A randomized clinical trial. Biol Psychiatry. 1998;44:77-87.
- Hindmarch I et al. Abrupt and brief discontinuation of antidepressant treatment: Effects on cognitive function and psychomotor performance. Int Clin Psychopharmacol. 2000;15:305-18.
- Johnson CF et al. Reviewing long-term antidepressants can reduce drug burden: A prospective observational cohort study. Br J Gen Pract. 2012;62e773-9.
- Mojtabai R, Olfson M. National trends in long-term use of antidepressant medications: Results from the U.S. National Health and Nutrition Examination Survey. J Clin Psychiatry. 2014;75:169-77.
- Huijbregts KM et al. Long-term and shortterm antidepressant use in general practice: Data from a large cohort in the Netherlands. Psychother Psychosom. 2017;86:362-9.
- Verhaak PFM et al. What proportion of initially prescribed antidepressants is still being prescribed chronically after 5 years in general practice? A longitudinal cohort analysis. BMJ Open. 2019;9:e024051.
- Eveleigh R et al. Withdrawal of unnecessary antidepressant medication: A randomised controlled trial in primary care. BJGP Open. 2017;1(4):bjgpopen17X101265. doi: 10.3399/ bjgpopen17X101265.
- Belaise C et al. Patient online report of selective serotonin reuptake inhibitor-induced persistent postwithdrawal anxiety and mood disorders. Psychother Psychosom. 2012;81:386-8.
- 28. Davies J et al. Antidepressant withdrawal: A survey of patients' experience by the All-Party Parliamentary Group for Prescribed Drug Dependence. [Internet] 2018 [cited 2019 Apr 2]. Available from: http://prescribeddrug.org/wp-content/uploads/2018/10/APPG-PDD-Survey-of-antidepressant-withdrawal-experiences.pdf.
- Read J. Coping with coming off: Mind's research into the experience of people trying to come off psychiatric drugs. London:
 Mind; 2005. p. 14. Available from: https://d20wqiibvy9b23.cloudfront.net/resources/resources/000/000/648/original/MIND_Coming_Off_Drugs.pdf?1468799387.
- Haddad PM, Anderson IM. Recognising and managing antidepressant discontinuation

- symptoms. Adv Psychiatr Treat [Internet] 2007 [cited 2019 Apr 2];13;447-57. Available from: http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.692.9957&rep=rep1&t ype=pdf.
- Schneider F et al, editors. S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression. 2nd ed. Berlin: Springer; 2017. p. 280
- Fava GA et al. Withdrawal symptoms after selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation: A systematic review. Psychother Psychosom. 2015;84:72-81.
- Groot PC, van Os J. Antidepressant tapering strips to help people come off medication more safely, Psychosis [Internet]. 2018 [cited 2019 Apr 2];10:142-5. Available from: https:// www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/175 22439.2018.1469163.
- van Geffen EC et al. Discontinuation symptoms in users of selective serotonin reuptake inhibitors in clinical practice: Tapering versus abrupt discontinuation. Eur J Clin Pharmacol. 2005;61:303-7.
- Phelps J. Tapering antidepressants: Is 3 months slow enough? Med Hypotheses. 2011:77:1006-8
- Greden JF. Antidepressant maintenance medications: When to discontinue and how to stop. J Clin Psychiatry. 1993;54:39-45.
- Horowitz MA, Taylor D. Tapering of SSRI treatment to mitigate withdrawal symptoms. Lancet Psychiatry [Internet]. 2019 Mar [cited 2019 Apr 2]. Available from: https:// www.researchgate.net/publication/ 331536573_Tapering_of_SSRI_treatment_ to_mitigate_withdrawal_symptoms.
- Breggin PR. Psychiatric drug withdrawal: A guide for prescribers, therapists, patients, and their families. New York: Springer; 2013. p. 310.
- Maixner SM, Greden JF. Extended antidepressant maintenance and discontinuation syndromes. Depress. Anxiety. 1998;8(Suppl 1):43-53.
- Read J et al. Staying on, and coming off, antidepressants: The experiences of 752 UK adults. Addict Behav. 2019;88:82-5.
- Rosenbaum JF et al. Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: A randomized clinical trial. Biol Psychiatry. 1998:44:77-87
- Hulpgids. Discontinuation-Emergent Signs and Symptoms (DESS) Scale [Internet]. 2010 Dec 23 [cited 2019 Apr 2]. Available from: https://hulpgids.nl/assets/files/pdf/DESS. pdf.
- Dilsaver SC. Monoamine oxidase inhibitor withdrawal phenomena: Symptoms and pathophysiology. Acta Psychiatr Scand. 1988;78:1-7.
- 44. Raja S et al. Withdrawal effects of tricyclic antidepressants and their management. Journal of Global Trends in Pharmaceutical Sciences. 2011;2:336-49.
- Fava GA et al. Withdrawal symptoms after serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor discontinuation: Systematic review. Psychother Psychosom. 2018;87:195-203.
- Chouinard G, Chouinard VA. New classification of selective serotonin reuptake inhibitor withdrawal. Psychother Psychosom.

- 2015:84:63-71.
- American Psychiatric Association. Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen DSM-5. Göttingen/Bern/Wien etc.: Hogrefe Verlag; 2015. p. 1298.
- 48. Bhat W, Kennedy SH. Recognition and management of antidepressant discontinuation syndrome. J Psychiatry Neurosci. 2017;42(4):E7-8.
- Lahti P. Vorwort. In: Lehmann P, editor. Psychopharmaka absetzen Erfolgreiches Absetzen von Neuroleptika, Antidepressiva, Lithium, Carbamazepin und Tranquilizern.
 2nd ed. Berlin: Antipsychiatrieverlag; 2002.
 p. 9-11. Available from: http://www.antipsychiatrieverlag.de/verlag/titel/absetzen/vorworte.htm.
- 50. Lehmann P. Wer hat Angst vor BeMAPPs? Warum die Hilfe beim Absetzen von Neuroleptika verweigern? In: Becken K, editor. Ihre Geister sehen/Seeing Her Ghosts. Wien: Verlag für moderne Kunst; 2017. p. 50-1. Available from: http://bit.do/bemapps.
- Lehmann P. Antidepressiva absetzen Massive Entzugsprobleme, keine professionellen Hilfen. Rundbrief des Bundesverbands Psychiatrie-Erfahrener e. V. 2016(2):8-11.
 Available from: http://bit.do/bpe-adabsetzen
- 52. Lehmann P. Risiken und Schäden neuer Antidepressiva und atypischer Neuroleptika. In: Lehmann P et al. Neue Antidepressiva, atypische Neuroleptika Risiken, Placebo-Effekte, Niedrigdosierung und Alternativen. Mit einem Exkurs zur Wiederkehr des Elektroschocks. Berlin/Shrewsbury: Peter Lehmann Publishing; 2017. p. 19-174.
- Woggon B. Neuroleptika-Absetzversuche bei chronisch schizophrenen Patienten. 1. Literaturzusammenfassung. Internat Pharmacopsych. 1979;14:34-56.
- Degkwitz R. Wirkungsprinzipien moderner Psychopharmaka. In: Heinrich K, editor. Pharmako-psychiatrische Probleme in Klinik und Praxis. Stuttgart/New York: Schattauer Verlag; 1969. p. 13-27.
- 55. Janssen Pharmaceuticals, Inc. The importance of total wellness. Choices in Recovery. 2012;9(2):12.
- 56. Lehmann P. Paradigm shift: Treatment alternatives to psychiatric drugs, with particular reference to LMICs. In: Davidson L, editor. The Routledge Handbook of International Development, Mental Health and Wellbeing. London/New York: Routledge; 2019. p. 251-69.
- Finzen A et al. Psychopharmaka absetzen: Warum, wann und wie. Soziale Psychiatrie. 2015;39(2):16-9. Available from: http://bit. do/absetzen-bremen.
- Gaebel W, Hasan A, Falkai P, editors. S3-Leitlinie Schizophrenie. Berlin: Springer; 2019. 446 p.
- Aufrechterhaltung der Tablettensucht durch ärztliche Tablettenverschreibung – StGB § 223. NJW. 1988;41:2965.
- Herbeiführung einer weiteren Sucht durch einen Arzt anlässlich Substitutionsbehandlung – StGB §§ 15, 223, 229. NJW. 2003:56:371-3.
- 61. Holznagel I et al. Schadensmanagement für Ärzte – Juristische Tipps für den Ernstfall.

- 2nd ed. Berlin/Heidelberg: Springer Verlag; 2013. p. 206.
- 62. neuraxpharm Arzneimittel GmbH. Haloperidol neuraxpharm® 5 mg/– 12 mg/– 20 mg. Langenfeld: Fachinformation. In: Rote Liste Online. Frankfurt am Main: Rote Liste Service GmbH [Internet]. 2014 Aug [cited 2017 Feb 8]. Available from http://online.roteliste.de.
- 63. Janssen Pharmaceutica Inc., SmithKline-Beecham. Werbeanzeige. Am J Psychiatry. 1996;153(3):A15-7.
- Heinz A. Körpertherapeutische Techniken. In: Dörner K et al, editors. Irren ist menschlich – Lehrbuch für Psychiatrie und Psychotherapie. 24th ed. Köln: Psychiatrieverlag; 2017. p. 853-88.
- Battegay R. Entziehungserscheinungen nach abruptem Absetzen von Neuroleptica als Kriterien zu ihrer Differenzierung. Nervenarzt. 1966;37:552-6.
- Degkwitz R. I-Dopa-Behandlung des Parkinson-Syndroms und Wirkungsweise der Neurolentika. Med Klin. 1969:64:1451-6.
- 67. Degkwitz R, Luxenburger O. Das terminale extrapyramidale Insuffizienz- bzw. Defektsyndrom infolge chronischer Anwendung von Neurolepticis. Nervenarzt. 1965;36:173-
- Degkwitz R. Leitfaden der Psychopharmakologie für Klinik und Praxis. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 1967. p. 512.
- Tranter R, Healy D. Neuroleptic discontinuation syndromes. J Psychopharmacol. 1998:12:401-6.
- Lehmann P. Schöne neue Psychiatrie. Band
 Wie Psychopharmaka den Körper verändern. E-Book. Berlin/Shrewsbury: Antipsychiatrieverlag; 2018. p. 573.
- 71. Sommer H, Quandt J. Langzeitbehandlung mit Chlorpromazin im Tierexperiment. Fortschr Neurol Psychiatr. 1970;38:466-91.
- Chouinard G et al. Supersensitivity psychosis and tardive dyskinesia. Psychopharmacol Bull. 1986;22:891-6.
- Witschy JK et al. Psychosis after neuroleptic withdrawal in a manic-depressive patient. Am J Psychiatry. 1984;141:105-6.
- Greil W, Schmidt S. Absetzsyndrome bei Antidepressiva, Neuroleptika und Lithium. MMW. 1988:130:704-7.
- Steiner W et al. Neuroleptic-induced supersensitivity psychosis in patients with bipolar affective disorder. Acta Psychiatr Scand. 1990;81:437-40.
- 76. Aderhold V. Minimaldosierung und Monitoring bei Neuroleptika. In: Lehmann P, Aderhold V, Rufer M, Zehentbauer J. Neue Antidepressiva, atypische Neuroleptika Risiken, Placebo-Effekte, Niedrigdosierung und Alternativen. Mit einem Exkurs zur Wiederkehr des Elektroschocks. Berlin/Shrewsbury: Peter Lehmann Publishing; 2017. p. 198-222.
- 77. Schooler NR et al. One year after discharge. Am J Psychiatry. 1967;123:986-95.
- Chouinard G et al. Neuroleptic-induced supersensitivity psychosis. Am J Psychiatry. 1978;135:1409-10.
- 79. Howes OD, Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III the final common pathway. Schizophr Bull.

- 2009:35:549-62
- 80. Gur RE et al. A follow-up magnetic resonance imaging study of schizophrenia. Arch Gen Psychiatry. 1998;55:145-52.
- Grace AA. Phasic versus tonic dopamine release and the modulation of dopamine system responsivity. Neuroscience. 1991;41:1-24
- Abi-Dargham A et al. Increased baseline occupancy of D2 receptors by dopamine in schizophrenia. Proc Natl Acad Sci U S A. 2000:97:8104-9.
- 83. Chouinard G et al. A 5-year prospective longitudinal study of tardive dyskinesia: factors predicting appearance of new cases. J Clin Psychopharmacol. 1988(4 Suppl):215-65.
- 84. Chouinard G et al. A ten year follow-up of supersensitivity psychosis. Biol Psychiatry. 1990;27(4):110A.
- 85. Chouinard G et al. Antipsychotic-induced dopamine supersensitivity psychosis: Pharmacology, criteria, and therapy. Psychother Psychosom. 2017;86:189-219.
- Chouinard G, Chouinard, V-A. Atypical antipsychotics: CATIE study, drug-induced movement disorder and resulting iatrogenic psychiatric-like symptoms, supersensitivity rebound psychosis and withdrawal discontinuation syndromes. Psychother Psychosom. 2008;77:69-77.
- Chouinard G, Jones BD. Neuroleptic-induced supersensitivity psychosis: clinical and pharmacologic characteristics. Am J Psychiatry. 1980:137:16-21.
- 88. Chouinard G, Jones BD. Neuroleptic-induced supersensitivity psychosis, the »Hump Course«, and tardive dyskinesia. J Clin Psychopharmacol. 1982;2:143-4.
- 89. Margolese HC et al. Therapeutic tolerance and rebound psychosis during quetiapine maintenance monotherapy in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. J Clin Psychopharmacol. 2002;22:347-52.
- Tornatore FL et al. Unerwünschte Wirkungen von Psychopharmaka. Stuttgart/New York: Thieme Verlag; 1991. p. 198.
- Jenner P, Marsden CD. Neuroleptics and tardive dyskinesia. In: Enna SJ, Coyle JT, editors. Neuroleptics. New York: Raven Press; 1983. p. 223-53.
- Rupniak NM et al. The effect of chronic neuroleptic administration on cerebral dopamine receptor function. Life Sciences. 1983;32:2289-311.
- 93. White FJ, Wang RY. Differential effects of classical and atypical antipsychotic drugs on A9 and A10 dopamine neurons. Science. 1983;221:1054-7.
- 94. Gunne LM, Häggström J-E. Experimental tardive dyskinesia. J Clin Psychiatry. 1985;46(4, Section 2):48-50.
- Spivak B et al. Neuroleptic malignant syndrome during abrupt reduction of neuroleptic treatment. Acta Psychiatr Scand. 1990;81:168-9.
- Ungerstedt U, Ljungberg T. Behavioral patterns related to dopamine neurotransmission. Adv Biochem Psychopharmacol. 1977:16:193-9.
- Möller H-J. Neuroleptika als Tranquilizer: Indikationen und Gefahren. Med Klin. 1986;81:385-8.

Rund um den Beruf

- Lehmann P. Transparency first. Disclosure of conflicts of interest in the psychiatric field.
 Journal of Critical Psychology, Counselling and Psychotherapy. 2019;19:131-51. Available from: http://bit.do/trans-first.
- Langfeldt M. Gefährdungshaftung gemäß § 84 AMG auf Grund von Fachinformationen für Antidepressiva oder Neuroleptika ohne Angaben zum Absetzen – Ein Ergebnis der Stagnation der Pharmaforschung? Recht und Psychiatrie. 2020;38(1) [in Vorbereitung].
- 100. Gonther U. Zur Toleranzentwicklung bei langfristiger Psychopharmaka-Einnahme aus klinischer Sicht. In: Berliner Organisation Psychiatrie-Erfahrener und Psychiatrie-Betroffener e. V. (BOP&P), editors. Dritte Expertenrunde: Psychexit – Auf dem Weg zum Kompass »Kompetente Hilfe beim Absetzen von Antidepressiva und Neuroleptika«. Dokumentation. Berlin: BOP&P; 2018. p. 14-9. Available from: http://bit.do/gonther.
- 101. User Research Centre, Dep. Psychiatry and Psychology, Maastricht UMC. Tapering-Strips. Maastricht: Universität Maastricht; [Internet] April 2019 [cited 2019 Jul 2]. Available from: https://www.taperingstrip. de.
- 102. Schlimme JE et al. Medikamentenreduktion und Genesung von Psychosen. Köln: Psychiatrieverlag; 2018. p. 282.
- 103. Rufer M. Angst machen Angst nehmen. Beim Absetzwunsch wird die Meinung der Ärzte zur Gefahr. In: Lehmann P, editor. Psychopharmaka absetzen. 5th ed. Berlin/ Shrewsbury: Antipsychiatrieverlag; 2019. p. 221-35.
- 104.Read J. Coping with coming off: Mind's research into the experience of people trying to come off psychiatric drugs. London: Mind; 2005. 14 p. Available from: https://d20wqiibvy9b23.cloudfront.net/resources/resources/000/000/648/original/MIND_Coming Off Drugs.pdf?1468799387.
- 105. Wallcraft J. Betroffenenkontrollierte Forschung zur Untermauerung alternativer Ansätze. Die Rolle von Forschung im psychosozialen System. In: Lehmann P, Stastny P, editors. Statt Psychiatrie 2. Berlin/Eugene/ Shrewsbury: Antipsychiatrieverlag; 2007. p. 358-68.
- 106.Lehmann P. Zusammenfassung und spezielle Aspekte beim Absetzen psychiatrischer Psychopharmaka. In: Lehmann P, editor. Psychopharmaka absetzen. 5th ed. Berlin/ Shrewsbury: Antipsychiatrieverlag; 2019. p. 323-65.
- 107. Peeck G et al. Ergebnis der Umfrage unter den Mitgliedern des Bundesverbandes Psychiatrieerfahrener zur Qualität der psychiatrischen Versorgung. In: Sozialpsychiatrische Informationen. 1995;25(4):30-4. Reprinted in: Mitgliederrundbrief des Bundesverbands Psychiatrie-Erfahrener, 1996(1):8-12. Available from: http://www. antipsychiatrieverlag.de/artikel/reform/ umfrage.htm.
- 108.Bairaktaris K. Praised to the honored. In: Bairaktaris K, editor. Proceedings of the European Congress against Discrimination and Stigma, for User-Orientated Reforms in Psychiatry and the Right to Alternatives.

- Thessaloniki: Aristotle University of Thessaloniki; 2010. p. 57-61. Deutsche Übersetzung in: Verhaltenstherapie und psychosoziale Praxis. 2011;43:382-3. Available from: http://www.peter-lehmann.de/document/bairaktaris-rede.pdf.
- 109. Christoph A et al. Das Leben wieder in den Griff bekommen. Bern: Universitäre Psychiatrische Dienste; 2009. 131 p. Available from: http://www.pflege-in-der-psychiatrie.eu/files/recovery/Theoriebuch_PDF_swDrucker.pdf.
- 110. Lehmann P. PsychPaV Psychosoziale Patientenverfügung. Eine Vorausverfügung gemäß StGB § 223 und BGB § 1901a. 2015, December 18 [Internet]. [cited 2019 Apr 9]. Available from: http://www.antipsychiatrieverlag.de/psychpav.htm.
- 111. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e.V. Achtung der Selbstbestimmung und Anwendung von Zwang bei der Behandlung von psychisch erkrankten Menschen Eine ethische Stellungnahme der DGPPN [Internet]. 2014 Sep 23 [cited 2019 Apr 9]. Available from: https://www.dgppn.de/presse/stellungnahmen/stellungnahmen-2014/ethik.html#9
- 112. Ochsenknecht A. Die seelische Balance Pflanzenheilkundliche Unterstützung bei psychischen Problemen und beim Entzug von Psychopharmaka. In: Kempker K, Lehmann P, editors. Statt Psychiatrie, Berlin: Antipsychiatrieverlag; 1991. p. 82-94.
- 113. John K. Absetzen und Entgiftung von Psychopharmaka aus naturheilkundlicher Sicht. In: Lehmann P, editor. Psychopharmaka absetzen Erfolgreiches Absetzen von Neuroleptika, Antidepressiva, Phasenprophylaktika, Ritalin und Tranquilizern. 5th ed. Berlin/Shrewsbury: Antipsychiatrieverlag; 2019. p. 270-87.
- 114. Kempker K. Erfolg in Zahlen? In: Kempker K, editor. Flucht in die Wirklichkeit – Das Berliner Weglaufhaus. Berlin: Antipsychiatrieverlag; 1998. p. 270-9.
- 115. Zehentbauer J. Wer hat Angst vor dem Absetzen? Ärztliche Beratung und psychotherapeutische Gespräche beim Absetzen von Dämpfungs- und Beruhigungsmitteln. In: Lehmann P, editor. Psychopharmaka absetzen Erfolgreiches Absetzen von Neuroleptika, Antidepressiva, Phasenprophylaktika, Ritalin und Tranquilizern. 5th ed. Berlin/Shrewsbury: Antipsychiatrieverlag; 2019. p. 205-20.
- 116. Besati O. Widrigkeiten. In: Lehmann P, editor. Psychopharmaka absetzen Erfolgreiches Absetzen von Neuroleptika, Antidepressiva, Phasenprophylaktika, Ritalin und Tranquilizern. 5th ed. Berlin/Shrewsbury: Antipsychiatrieverlag; 2019. p. 163-6.
- 117. Aderhold V et al. In: Lehmann P, Aderhold V, Rufer M, Zehentbauer J. Neue Antidepressiva, atypische Neuroleptika – Risiken, Placebo-Effekte, Niedrigdosierung und Alternativen. Mit einem Exkurs zur Wiederkehr des Elektroschocks. Berlin/Shrewsbury: Peter Lehmann Publishing; 2017. p. 304-17.
- 118. Boevink W. Ungeheuer aus der Vergangenheit. In: Lehmann P, editor. Psychopharmaka absetzen – Erfolgreiches Absetzen von

- Neuroleptika, Antidepressiva, Phasenprophylaktika, Ritalin und Tranquilizern. 5th ed. Berlin/Shrewsbury: Antipsychiatrieverlag; 2019. p. 107-11.
- 119. Lindner U. Ich laufe um mein Leben. Wie ich die Heilung meiner Depressionen erreichte. In: Lehmann P, editor. Psychopharmaka absetzen – Erfolgreiches Absetzen von Neuroleptika, Antidepressiva, Phasenprophylaktika, Ritalin und Tranquilizern. 5th ed. Berlin/ Shrewsbury: Antipsychiatrieverlag; 2019. p. 137-47.
- 120. Jesperson M. Zwischen Lobotomie und Antidepressiva. In: Lehmann P, editor. Psychopharmaka absetzen Erfolgreiches Absetzen von Neuroleptika, Antidepressiva, Phasenprophylaktika, Ritalin und Tranquilizern. 5th ed. Berlin/Shrewsbury: Antipsychiatrieverlag; 2019. p. 80-2.
- 121. Bellion R. Nach dem Absetzen fangen die Schwierigkeiten erst an. In: Lehmann P, editor. Psychopharmaka absetzen – Erfolgreiches Absetzen von Neuroleptika, Antidepressiva, Phasenprophylaktika, Ritalin und Tranquilizern. 5th ed. Berlin/Shrewsbury: Antipsychiatrieverlag; 2019, p. 305-17.
- 122. Bellion R. Kompetentes und erfolgreiches Absetzen von Psychopharmaka in der Selbsthilfe. In: Berliner Organisation Psychiatrie-Erfahrener und Psychiatrie-Betroffener e. V. (BOP&P): Zweite Expertenrunde: PSYCHEXIT Auf dem Weg zum Kompass »Kompetente Hilfe beim Absetzen von Antidepressiva und Neuroleptika«. Dokumentation. Berlin: BOP&P; 2017. p. 23-6. Available from: https://www.absetzen.info/reginabellion/.
- 123. Cohen O. Crashkurs in Psychiatrie. In: Lehmann P, editor. Psychopharmaka absetzen Erfolgreiches Absetzen von Neuroleptika, Antidepressiva, Phasenprophylaktika, Ritalin und Tranquilizern. 5th ed. Berlin/Shrewsbury: Antipsychiatrieverlag; 2019. p. 123-9.
- 124. Lehmann P. 65 Jahre nonchalantes Wegschauen – Diskussion um die unterlassene Hilfe beim selbstbestimmten Absetzen psychiatrischer Psychopharmaka im historischen Rückblick. Powerpoint-Vortrag bei der Tagung »Psychose-Begleitung und Neuroleptika« der Deutschen Gesellschaft für Soziale Psychiatrie e.V., Bad Honnef, 2016, June 3 [Internet]. [cited 2019 Apr 9]. Available from: http://bit.do/wegschauen.
- 125. Berliner Organisation Psychiatrie-Erfahrener und Psychiatrie-Betroffener e. V. (BOP&P), editors. PSYCHEXIT Auf dem Weg zum Curriculum »Kompetente Hilfe beim Absetzen von Antidepressiva und Neuroleptika«. Expertenrunde. Berlin: BOP&P; 2016. p. 32. Available from: http://bit.do/psychexit1.
- 126. Berliner Organisation Psychiatrie-Erfahrener und Psychiatrie-Betroffener e. V. (BOP&P), editors. Zweite Expertenrunde: PSYCHEXIT – Auf dem Weg zum Kompass »Kompetente Hilfe beim Absetzen von Antidepressiva und Neuroleptika«. Dokumentation. Berlin: BOP&P; 2017. p. 32. Available from: http://bit.do/psychexit-2.
- 127. Berliner Organisation Psychiatrie-Erfahrener und Psychiatrie-Betroffener e. V.

- (BOP&P), editors. Dritte Expertenrunde: Psychexit Auf dem Weg zum Kompass »Kompetente Hilfe beim Absetzen von Antidepressiva und Neuroleptika«. Dokumentation. Berlin: BOP&P; 2018. p. 32. Available from: http://bit.do/psychexit-3.
- 128. Bschor T. Antidepressiva. Wie man sie richtig anwendet und wer sie nicht nehmen sollte. München: Südwest Verlag; 2018. p. 223.
- 129. Landesnetzwerk Selbsthilfe seelische Gesundheit Rheinland-Pfalz e.V. (NetzG-RLP) in Zusammenarbeit mit der Rhein-Mosel-Fachklinik Andernach, der Rheinhessen-Fachklinik Alzey, dem Pfalzklinikum Klingenmünster, dem Krankenhaus zum Guten Hirten Ludwigshafen, Markus Kaufmann, Peter Lehmann und Anne Pesch. Aufklärungsbögen Antidepressiva. Trier: NetzG-RLP; 2018. p. 53. Available from: http://bit.do/info-ad.
- 130. Landesnetzwerk Selbsthilfe seelische Gesundheit Rheinland-Pfalz e.V. (NetzG-RLP) in Zusammenarbeit mit der Rhein-Mosel-Fachklinik Andernach, der Rheinhessen-Fachklinik Alzey, dem Pfalzklinikum Klingenmünster, Volkmar Aderhold und Peter Lehmann. Aufklärungsbögen Antipsychotika. 2nd ed. Trier: NetzG-RLP; 2017. p. 58. Available from: http://bit.do/info-nl.
- 131. Landesnetzwerk Selbsthilfe seelische Gesundheit Rheinland-Pfalz e.V. (NetzG-RLP) in Zusammenarbeit mit der Rhein-Mosel-Fachklinik Andernach, der Rheinhessen-Fachklinik Alzey, dem Pfalzklinikum Klingenmünster, Volkmar Aderhold und Peter Lehmann. Aufklärungsbögen Antipsychotika in deutscher, englischer, französischer, polnischer, spanischer, rumänischer, serbokroatischer, türkischer, russischer und arabischer Sprache. Trier: NetzG-RLP; 2018. p. 64. Available from: http://bit.do/nl-inter.
- 132. Lehmann P. (Einige) Offene Fragen Psychiatriebetroffener zum Absetzen von Psychopharmaka. In: Berliner Organisation Psychiatrie-Erfahrener und Psychiatrie-Betroffener e. V. (BOP&P), editors. PSYCHEXIT Auf dem Weg zum Curriculum »Kompetente Hilfe beim Absetzen von Antidepressiva und Neuroleptika«. Expertenrunde. Berlin: BOP&P; 2016. p. 15-24. Available from: http://bit.do/offene.
- 133. Heffmann I. Austausch im Internet beim Absetzen von Psychopharmaka. In: Lehmann P, editor. Psychopharmaka absetzen Erfolgreiches Absetzen von Neuroleptika, Antidepressiva, Phasenprophylaktika, Ritalin und Tranquilizern. 5th ed. Berlin/Shrewsbury: Antipsychiatrieverlag; 2019. p. 301-4.
- 134. Lehmann P et al. Psychopharmaka reduzieren – minimieren – komplett absetzen. Soziale Psychiatrie. 2017;41(2):18-21. Available from: http://bit.do/sp2017.