

Unbegründete Entwarnung zu Antidepressiva-Entzugssymptomen durch Meta-Studie

Köln, 20. Juni 2024

Autoren für die DGSP:

Michael P. Hengartner: Dozent und klinischer Psychologe, Departement für Angewandte Psychologie, Zürcher Hochschule für Angewandte Wissenschaften, Zürich, Schweiz

Stefan Weinmann: Dozent, Universitäre Psychiatrische Kliniken, Basel, Schweiz

Markus Kaufmann: Dipl.-Sozialpädagoge (FH), Tätigkeit im Ambulant Betreuten Wohnen für Menschen mit psychischer Erkrankung, ehemaliger Moderator des Antidepressiva Forum Deutschland (www.adfd.org)

Henssler und Kollegen haben in der diesjährigen Juni-Ausgabe der renommierten medizinischen Fachzeitschrift Lancet Psychiatry eine umfangreiche Literaturlauswertung mit Meta-Analyse zum Thema Antidepressiva-Entzugsreaktionen veröffentlicht (1). Als Fachausschuss Psychopharmaka der Deutschen Gesellschaft für Soziale Psychiatrie (DGSP) begrüßen wir diesen Schritt und die Aufmerksamkeit, welche diesem wichtigen Thema zuteilwird. Als Forschende, Referierende, Behandler*innen und Antidepressiva-Erfahrene sind wir aber auch besorgt, dass die Arbeit aufgrund erheblicher methodischer Limitationen, der Begriffswahl und aus unserer Sicht unbegründeter Schlussfolgerungen dieses ernsthafte Thema verharmlost.

Die Verharmlosung beginnt mit der Bezeichnung Absetzsymptome bzw. Absetzreaktion. Diese bewusst gewählte Begrifflichkeit ist das erfolgreiche Produkt einer aggressiven Marketingkampagne der Pharmaindustrie, welche darauf zielte, dass Konsumierende Antidepressiva nicht mit körperlicher Abhängigkeit und Entzug in Verbindung bringen (2, 3). Wie viele andere psychoaktive Substanzen auch, die auf das zentrale Nervensystem einwirken, führt die Einnahme von Antidepressiva nach wenigen Wochen nachweisbar zu neurophysiologischen Anpassungsvorgängen im Gehirn. Das heißt, es erfolgt eine körperliche Gewöhnung/Toleranz oder gar Abhängigkeit (4, 5) und folglich bei zu raschem Absinken des Blutspiegels nach Reduktion oder Absetzen der Substanz zu entsprechenden körperlichen Gegenreaktionen, welche in der Pharmakologie und in der Suchtmedizin per Konvention als Entzugsreaktionen oder Rebound-Phänomene bezeichnet werden (2, 6-8).

Auch in den Studiengruppen ohne aktive Medikation (Placebo-Gruppe) traten in geringerem Maße solche Absetzphänomene nach Weglassen der Scheinmedikation auf. Henssler und Kollegen bezeichneten das Auftreten dieser Ereignisse in den Placebo-Absetzgruppen konsequent als Nocebo-Effekte. Dies ist falsch. In den meisten

berücksichtigten Studien wurden in dieser Zeitspanne nach dem Absetzen des Placebo-Präparates einfach alle von den Patientinnen und Patienten berichteten unerwünschten medizinischen Ereignisse zusammengetragen, darunter überwiegend leichte Formen von Kopfschmerzen, Müdigkeit, Übelkeit oder Bauchkrämpfe. Solche Ereignisse haben in der Allgemeinbevölkerung eine hohe Basisrate, das heißt, sie treten auch unabhängig vom Absetzen eines Medikamentes oder Scheinmedikamentes relativ häufig auf. Um zu bestimmen, ob dies Nocebo-Effekte sind (d.h. Ereignisse verursacht durch negative Erwartungen in Bezug auf das Absetzen des Medikamentes), müssten folglich Placebo-Absetzgruppen mit unbehandelten Personen verglichen werden. Dies war in dieser Arbeit in keiner der eingeschlossenen Studien der Fall, somit ist die Bezeichnung Nocebo-Effekte nicht zulässig.

Bezüglich Limitationen in der Methodik ist es sehr wichtig zu betonen, dass die meisten Studien von der Industrie finanzierte Wirksamkeitsstudien waren, die das Auftreten von Absetz- bzw. Entzugssymptomen gar nicht spezifisch und systematisch untersucht haben. Folglich wurden hier einfach jegliche unerwünschten medizinischen Ereignisse ganz unterschiedlicher Art und Schwere zusammengetragen, was sich auch in den großen Unterschieden der Beschwerde-Raten zwischen den Studien zeigt. Folglich ist auch der Vergleich zwischen Placebo- und Antidepressiva-Absetzgruppe problematisch, denn hier wird das Auftreten qualitativ ganz verschiedener Phänomene verglichen (also Äpfel mit Birnen). Wie oben erläutert, ist die Basisrate einiger unerwünschter medizinischer Ereignisse wie Kopfschmerzen oder Müdigkeit hoch und die Rate dieser Phänomene dürfte über eine Zeitspanne von rund einer Woche in den Placebo-Absetzgruppen darum auch maßgeblich zur ermittelten Beschwerderate von 17% beigetragen haben. In den Antidepressiva-Absetzgruppen sind einige spezifische Antidepressiva-Entzugssymptome deutlich häufiger aufgetreten als in den Placebo-Gruppen, nur geht dieses Signal dann im Rauschen der behandlungsunabhängigen häufigen Ereignisse wie leichte Kopfschmerzen oder Müdigkeit unter. Der Vergleich der schweren Ereignisse ist darum viel aussagekräftiger und lässt erahnen, dass selbst in diesen Kurzzeitstudien (dazu unten mehr) pharmakologisch verursachte Entzugssymptome klar vorhanden sind. Die Rate schwerer Symptome betrug 3.8% in den Antidepressiva-Absetzgruppen gegenüber nur 0.6% in den Placebo-Absetzgruppen. Dies entspricht einem relativen Risiko von 6.33, was als starker Effekt einzustufen ist. Im Vergleich dazu waren die Raten jeglicher Symptome 30% in der Antidepressiva-Absetzgruppe gegenüber 17% in der Placebo-Absetzgruppe, was einem relativen Risiko von lediglich 1.76 entspricht. Es drängt sich die Frage auf, welche Unterschiede die Autoren wohl gefunden hätten, hätten sie spezifische Antidepressiva-Entzugssymptome wie Schwindelanfälle, Gleichgewichtsstörungen, Elektroschock-artige Empfindungen oder extreme Stimmungsschwankungen untersucht.

Die zweite ernsthafte methodische Verzerrung ist, wie oben bereits kurz erwähnt, die kurze Dauer der meisten der eingeschlossenen Studien. Die Einnahmedauer von Antidepressiva betrug zwischen 1 bis 156 Wochen, und in fast der Hälfte der eingeschlossenen Studien waren es 12 Wochen oder weniger. Die durchschnittliche Einnahmedauer der Antidepressiva in den berücksichtigten Studien war gemittelt folglich gerade einmal 25 Wochen, das heißt, nicht einmal ein halbes Jahr. In der realen Welt nimmt die Mehrheit der Patientinnen und Patienten ihr Antidepressivum im Durchschnitt aber über 2 Jahre ein (9, 10), und nicht lediglich 1-12 Wochen! Henssler und Kollegen

berichten zwar, dass die Einnahmedauer nicht mit einer höheren Rate an Absetz- bzw. Entzugssymptomen korreliert war, aber dies ist womöglich einem Boden-Effekt geschuldet durch die geringe Anzahl methodisch hochwertiger Langzeitstudien. Frühere Untersuchungen deuten sehr wohl an, dass die Einnahmedauer relevant ist und dass sich eine höhere Rate insbesondere von langwierigen schweren Symptomen wohl auch erst bei einer Einnahme von über einem Jahr manifestiert (8). Mit zunehmender Dauer können die Anpassungsvorgänge an den Rezeptoren als Antwort auf den Eingriff durch das Antidepressivum dauerhafter, hartnäckiger und weniger schnell umkehrbar sein. In der bestehenden Arbeit war aufgrund der geringen Zahl an qualitativ hochwertigen Langzeitstudien die statistische Power nicht ausreichend genug, um einen solchen Effekt statistisch nachzuweisen. Keine Evidenz für einen Effekt ist aber nicht gleichzusetzen mit Evidenz für keinen Effekt (11), weswegen man diesen fehlenden Befund äußerst zurückhaltend interpretieren sollte.

Das gleiche gilt für den fehlenden Effekt für das Ausschleichen. Auch hier fanden die Autoren keinen Unterschied in der Beschwerderate zwischen Studien, wo abrupt abgesetzt wurde, und Studien, wo ausgeschlichen wurde. Dies widerspricht vollständig der klinischen Erfahrung. Auch hier gilt es zu berücksichtigen, dass die meisten Studien nur wenige Wochen dauerten und dass Ausschleichen in solchen Studien üblicherweise überaus rasch erfolgt, das heißt, in einem Zeitraum von 2-3 Wochen. Dass sich unter diesen Voraussetzungen kein klarer Nutzen zeigt, ist darum nachvollziehbar. Wir dürfen deswegen aber nicht schlussfolgern, dass nach einer Antidepressiva-Einnahme von mehreren Jahren ein langsames Ausschleichen unnötig ist, zumal eine kürzlich veröffentlichte Übersichtsarbeit zeigte, dass das Risiko für Entzugsreaktionen deutlich abnimmt, wenn langsam über mehrere Monate ausgeschlichen wird (12).

Abschließend wollen wir darum festhalten, dass die Arbeit von Henssler und Kollegen aufgrund methodischer Limitationen das Risiko und die Schwere von Entzugssymptomen bei leitliniengerechten Antidepressiva-Behandlungen unterschätzt. Die Schlussfolgerung, dass nur eine kleine Minderheit der Patientinnen und Patienten Entzugssymptome erfahren wird, wovon die allermeisten zudem eher milder Natur sind, dürfte in dieser Form nur auf Kurzzeitbehandlungen von maximal 6 Monaten zutreffen, wo nicht leitliniengetreu behandelt wurde (d.h. Erhaltungstherapie von mind. 6 Monaten nach vollständiger Symptomremission). Auch dürften die Befunde, dass die Dauer der Einnahme und das Ausschleichen keinen Einfluss auf das Auftreten von Entzugssymptomen haben, auch nur für Kurzzeitbehandlungen und rasches Ausschleichen Gültigkeit haben. Wissenschaftliche Evidenz aus anderen Studien und Forschungsbereichen legt nahe, dass bei Antidepressiva-Einnahmen von über einem Jahr das Risiko für Entzugsreaktionen mit der Zeit zunimmt und dass bei längerer Einnahme ein langsames Ausschleichen nützlich und notwendig ist (8, 12, 13).

Wir benötigen weiterhin gut entworfene und durchgeführte Studien, die Medikamentenreduktionen mit der Fortführung dieser Substanzen vergleichen und in denen neben dem Einfluss auf den Langzeitverlauf bei Depressionen auch die Beschwerden bei Reduktion und Absetzen von Medikamenten in Abhängigkeit von Einnahmedauer und anderen Faktoren mit geeigneten Instrumenten untersucht werden. Ansonsten laufen wir Gefahr, dass Patientinnen und Patienten falsch über die möglichen Risiken und Probleme beim Absetzen informiert werden und die Medikamente länger

einnehmen als notwendig.

Referenzen

1. Henssler J, Schmidt Y, Schmidt U, Schwarzer G, Bschor T, Baethge C. Incidence of antidepressant discontinuation symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiat.* 2024.
2. Massabki I, Abi-Jaoude E. Selective serotonin reuptake inhibitor 'discontinuation syndrome' or withdrawal. *Br J Psychiatry.* 2021;218(3):168-71.
3. Hengartner MP. Evidence-biased Antidepressant Prescription: Overmedicalisation, Flawed Research, and Conflicts of Interest. London, UK: Palgrave Macmillan; 2022.
4. Nielsen M, Hansen EH, Gotzsche PC. What is the difference between dependence and withdrawal reactions? A comparison of benzodiazepines and selective serotonin re-uptake inhibitors. *Addiction.* 2012;107(5):900-8.
5. Fava GA, Offidani E. The mechanisms of tolerance in antidepressant action. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011;35(7):1593-602.
6. Lerner A, Klein M. Dependence, withdrawal and rebound of CNS drugs: an update and regulatory considerations for new drugs development. *Brain Communications.* 2019;1(1):fcz025.
7. Tondo L, Baldessarini RJ. Discontinuing psychotropic drug treatment. *BJPsych Open.* 2020;6(2):e24.
8. Horowitz MA, Framer A, Hengartner MP, Sorensen A, Taylor D. Estimating Risk of Antidepressant Withdrawal from a Review of Published Data. *CNS drugs.* 2023;37(2):143-57.
9. 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(604):e773-9.
10. Pratt LA, Brody DJ, Gu Q. Antidepressant use in persons aged 12 and over: United States, 2011-2014. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 2017.
11. Altman DG, Bland JM. Absence of evidence is not evidence of absence. *BMJ.* 1995;311(7003):485.
12. Gotzsche PC, Demasi M. Interventions to help patients withdraw from depression drugs: A systematic review. *Int J Risk Saf Med.* 2024;35(2):103-16.
13. Groot PC, van Os J. How user knowledge of psychotropic drug withdrawal resulted in the development of person-specific tapering medication. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2020;10:2045125320932452.

Hintergrundinformation

Die Deutsche Gesellschaft für Soziale Psychiatrie e.V. (DGSP) ist ein unabhängiger Fachverband für Sozial Psychiatrie, der sich für die Weiterentwicklung und Verbesserung menschenrechtsbasierter Hilfsangebote für Menschen mit psychischen Beeinträchtigungen einsetzt. Die DGSP arbeitet berufs- bzw. expertenübergreifend, das heißt, ihre Mitglieder sind psychiatrisch Tätige aller Berufsgruppen aus verschiedenen Institutionen, Psychiatrieerfahrene und deren Angehörige sowie Träger sozialpsychiatrischer Angebote, die sich operativ in Fachausschüssen zu verschiedenen Themenfeldern organisieren.

Kontakt zur DGSP:

Patrick Nieswand

Deutsche Gesellschaft für Soziale Psychiatrie e.V.

Geschäftsführung

Tel.: (0221) 511 003

patrick.nieswand@dgsp-ev.de

www.dgsp-ev.de