

«Entzugssymptome» der modernen Antidepressiva

SANZ-Streiflicht Nr. 42

Markus Joerger^a, Markus Bünter^b, Katharina Hartmann^c, Max Kuhn^c

^a Universitätsspital, Zürich

^b Kantonal-psychiatrische Klinik Waldhaus, Chur

^c Schweizerische Arzneimittel-Nebenwirkungs-Zentrale SANZ, Chur

Einleitung

Die modernen Antidepressiva nehmen eine wichtige Stellung im schweizerischen wie auch weltweiten Arzneimittelmarkt ein. Ihr Anteil am Gesamtmarkt der Antidepressiva betrug 1999 64% und im Jahr 2000 wird der Anteil auf 72% geschätzt [1]. Die selektiven Serotonin-/Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI/SNRI) haben aufgrund der geringen anticholinergen, antihistaminergen und kardiovaskulären Wirkungen eine grosse therapeutische Breite und ein günstiges Nebenwirkungsprofil. Ihre Verträglichkeit ist auch bei polymorbiden und betagten Patienten in der Regel gut.

1995 veröffentlichte die SANZ erste Erfahrungen im Umgang mit modernen Antidepressiva. Das damals dargestellte Nebenwirkungsprofil mit überwiegend zentralnervösen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) hat sich in der Zwischenzeit weitgehend bestätigt [2]. «Entzugssymptome» beim Einsatz von Psychopharmaka wie den Benzodiazepinen sind schon länger bekannt und gut dokumentiert. Ebenfalls gut dokumentiert sind «Entzugssymptome» beim Einsatz von Psychopharmaka wie den trizyklischen Antidepressiva (TCA) beim abrupten Absetzen dieser Substanzen. Man spricht daher auch von einem Absetzphänomen. Bei diesen «Entzugssymptomen» handelt es sich nicht um einen eigentlichen «Entzug» mit dem Bedürfnis, die Substanz wieder zu nehmen, sondern diese «Entzugssymptome» treten beim abrupten Absetzen der Antidepressiva auf.

1992 beschrieben Szabadi et al. erstmals ein «Entzugssyndrom» nach Absetzen von Fluvoxamin [3]. Der inzwischen unter dem Begriff «SSRI-Entzugssyndrom» bekannte Symptomenkomplex besteht aus Schwindel, grippeähnlichen Symptomen, Übelkeit,

Die SANZ kann ihre Aufgabe nur erfüllen, wenn ihr möglichst alle, d. h. auch die vermuteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen mitgeteilt werden. Das blaue Meldeformular findet sich als hinterste Seite des Arzneimittelkompendiums sowie zehnmal pro Jahr in der Schweizerischen Ärztezeitung.

Besuchen Sie die SANZ auf ihrer Homepage, <http://www.sanz.ch>, füllen Sie dort das Meldeformular direkt elektronisch aus (http://www.sanz.ch/report_d.htm). Auf Wunsch kann die ganze folgende Korrespondenz elektronisch erfolgen!

Haben Sie eine eigene Homepage, so würde uns ein direktes *Link* auf die SANZ-Homepage sehr freuen.

Gleichgewichtsstörungen, Nervosität, Schlafstörungen, Schwäche und Beeinträchtigung von Konzentration und Gedächtnis [4]. Als Grundlage dieser «Entzugssymptome» werden zentralnervöse Adaptationsmechanismen, insbesondere die Desensibilisierung postsynaptischer Serotonin-/Noradrenalinrezeptoren, angesehen. Dies führt bei abruptem Absetzen des Antidepressivums zum hyposerotonergen/-noradrenergen Zustand im Zentralorgan [5]. Die beim TCA-«Entzugssyndrom» ursächlichen anticholinergen Mechanismen scheinen bei den SSRI eine untergeordnete Rolle zu spielen. In diesem Artikel werden die Absetzphänomene der in der Schweiz gebräuchlichen SSRI/SNRI anhand der SANZ-Datenbank aufgezeigt.

Methodik

Die der SANZ vorliegenden Einzelberichte über Absetzsymptome von SSRI beruhen auf dem Spontanmeldesystem. Das spontane und freiwillige Melden dient der Entdeckung seltener und bisher unbekannter Arzneimittelnebenwirkungen. Da Spontanmeldungen keinen repräsentativen Querschnitt über die Gesamtbreite der SSRI und deren Toxizität bieten können, verbieten sich Rückschlüsse auf die relative Häufigkeit der beschriebenen Absetzphänomene.

Resultate

Seit der Markteinführung der SSRI Anfang der 90er Jahre gingen bei der SANZ 638 Meldungen zu SSRI/SSNRI ein, wovon 28 Absetzsymptome betreffen. 23 dieser 28 Fälle sind gut dokumentiert und wurden in der Folge in die deskriptive Auswertung einbezogen. Die Gruppe besteht aus 14 Frauen und 9 Männern mit einem Durchschnittsalter von 38 (22 bis 60) Jahren. 9 Meldungen betreffen Citalopram (30%), 6 Paroxetin (14%), je 3 Venlafaxin (9%) und Sertralin (7%) und je 1 Fluvoxamin und Fluoxetin (11%) (in Klammern der Anteil des entsprechenden

Korrespondenz:
Dr. med. Max Kuhn
SANZ
Neubuchstrasse 37
CH-7000 Chur

Tabelle 1

Häufigkeit der berichteten Symptome nach Absetzen eines SSRI/SSNRI.

| Betroffene Organsysteme | Gemeldete Symptome |
|--|---|
| zentrales Nervensystem (40/51 = 78,4%) | Schwindel 20x, Gleichgewichtsstörungen 4x, Kopfschmerzen 3x, Konzentrationsstörungen 2x, Tinnitus 2x, verstärktes Schwitzen 2x, Nervosität/Unruhe 2x, Insomnie 1x, Hypersomnie 1x, Gedächtnisstörungen 1x, Amnesien 1x, Angstzustand 1x |
| Gastrointestinaltrakt (5/51 = 9,8%) | Nausea 4x, Erbrechen 1x |
| Herz-Kreislauf-System (3/51 = 5,9%) | Orthostase 1x, Hypotonie 1x, Rhythmusstörungen 1x |
| Bewegungsapparat (2/51 = 3,9%) | Myalgien 2x |
| peripheres Nervensystem (1/51 = 2%) | Dysästhesien 1x |

Präparates am Schweizer Gesamtmarkt der Antidepressiva im ersten Halbjahr 2000). Die durchschnittlichen Tagesdosen betragen 20 mg Paroxetin, 300 mg Fluvoxamin, 20 mg Fluoxetin, 50 mg Sertralin, 20 mg Citalopram und 75–300 mg Venlafaxin, was Normaldosierungen entspricht. 20 Patienten nehmen Antidepressiva wegen einer Depression, 2 bei Angststörung und eine Patientin bei Bulimie. Die Absetzsymptome sind in Tabelle 1 zusammengestellt. Berichtet werden 51 Symptome bei 23 Fällen. Schwindel ist Leitsymptom bei 20 Patienten. Es traten keine ernststen UAW (akute Gefährdung des Patienten, Hospitalisation, Exitus) auf.

Die Einnahmedauer reicht von 1 Monat bis zu 10 Jahren. Die Latenz zwischen Medikamentenstopp und Auftreten der Symptome ist in 13 der 23 Fälle bekannt und variiert zwischen 1 und 4 Tagen. Eine kontrollierte Reexposition führte in 10 Fällen zum prompten Verschwinden der Absetzsymptome. Ein wahrscheinlicher oder möglicher Zusammenhang der Symptome mit der Arzneimittelaufnahme wird in allen Fällen postuliert. Bei 2 Patienten führten mehrere Absetzversuche zur Provokation gleicher oder ähnlicher Absetzsymptome:

Fall 1: Eine 37jährige Frau wurde seit Juni 1994 wegen einer reaktiven Depression mit 20 mg Citalopram täglich behandelt. Ein erster Absetzversuch Ende 1998 führte 4 Tage später zu Schwindel und Gefühl der «Orientierungslosigkeit». 3 weitere Absetzversuche provozierten gleiche Symptome, welche jeweils nach Reexposition mit Citalopram sistierten.

Fall 2: Eine 41jährige Frau wurde von Juni 1996 bis Januar 2000 wegen einer Depression mit 20 mg Citalopram täglich behandelt. Ein erster Absetzversuch im April 1997 führte zu Rhythmusstörungen (monomorphe VES mit couplets), Schwindel und Kopfschmerzen, ein zweiter Absetzversuch im April 1998 zu Tinnitus rechts und ein letzter Absetzversuch im Januar 2000 zu starkem Schwindel. Reexposition mit Citalopram führte zum Sistieren der Symptome.

Diskussion

Zentralnervöse Adaptationsmechanismen unter SSRI führen möglicherweise zur Rezeptordesensibilisierung, was als molekularbiologisches Korrelat der gewünschten antidepressiven Wirkung, aber auch des «Entzugssyndromes» angesehen werden kann. Der Begriff «Entzugssymptome» ist in seiner Bedeutung von den suchtmachenden Substanzen, z.B. den Benzodiazepinen, besetzt. Bei den Antidepressiva handelt es sich bei den hier festgestellten «Entzugssymptomen» eigentlich um Absetzphänomene. Ein psychischer Entzug, nämlich das Bedürfnis, die Substanz wieder nehmen zu müssen, stellt sich bei den Antidepressiva nicht ein. Das Absetzphänomen oder «Entzugssyndrom» bei Antidepressiva vermeidet man am besten, indem man nicht abrupt absetzt, sondern ausschleicht [6]. In der Literatur wird bei abruptem SSRI-Entzug am häufigsten über Schwindel berichtet, seltener über depressive Verstimmung und neuro-psychologische Störungen wie Unruhe, Insomnie oder Angstzustände [7]. Beim Auftreten depressiver Symptome besteht die Schwierigkeit, Absetzsymptome vom Wiederauftreten der depressiven Grunderkrankung zu unterscheiden. Hier bieten die zeitlichen Verhältnisse oder eine Reexposition Entscheidungshilfen. Die Latenz bis zum Auftreten der Symptome nach Absetzen wird in der Literatur mit 1–5 Tagen angegeben. Mit Absetzsymptomen muss bereits nach einer Einnahmedauer von 1 Monat gerechnet werden [5]. Die vorliegenden Spontanmeldungen über Absetzsymptome bei SSRI lassen keine Rückschlüsse auf Inzidenz und Prävalenz zu. Die relative Häufigkeit der beschriebenen Symptome bei einzelnen SSRI-Vertretern scheint mehr die aktuellen Umsatzzahlen denn präparatespezifische Eigenschaften widerzuspiegeln. So weisen diejenigen Präparate mit dem grössten Marktanteil auch die häufigsten Spontanmeldungen von Entzugssymptomen auf. Wir beziehen uns diesbezüglich auf Daten des Schweizerischen Institutes für Marktanalysen [1].

Wie beim Benzodiazepinentzugssyndrom werden Absetzsymptome am häufigsten bei SSRI mit kurzer Halbwertszeit beobachtet [5, 8]. Durch Einsatz von SSRI mit langer Halbwertszeit können diese Symptome trotz abruptem Absetzen möglicherweise verhindert werden [9].

In therapeutischer Hinsicht wird ein langsames Ausschleichen der modernen Antidepressiva über mindestens 2 Wochen empfohlen, ohne dass konkrete Richtlinien bestehen [10]. Alternativ kann der kurzzeitige Einsatz von Benzodiazepinen erwogen werden. Wichtig scheint uns, in Kenntnis des Absetzphänomens moderner Antidepressiva mögliche Komplikationen zu antizipieren und den Patienten vor den unangenehmen Folgen eines abrupten SSRI-Entzuges zu bewahren. Dies entspricht auch den Empfehlungen der «European Agency for the Evaluation of Medicinal Products» [11]. Durch rechtzeitige Information darf schliesslich eine bessere Patientencompliance beim Absetzen von SSRI erwartet werden.

Literaturverzeichnis

- 1 Institut für Marktanalysen, 6052 Hergiswil;
<http://www.ihagfm.ch>
- 2 Spisla C, Bünter M, Hartmann K, Kuhn M. Streiflicht Nr. 20. Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer: Die neue Generation der Antidepressiva und ihre Nebenwirkungen. Schweiz Ärztezeitung 1995;76:191-2. Schweiz Apothekerzeitung 1995;133(3):63-4.
- 3 Szabadi E. Fluvoxamine withdrawal syndrome. Br J Psychiatry 1992;160:283-4.
- 4 Bryois C, Rubin C, Zbinden JD, Baumann P. Withdrawal syndrome caused by selective serotonin reuptake inhibitors: apropos of a case. Schweiz Rundsch Med Prax 1998; 87(10):345-8.
- 5 Zajecka J, Tracy KA, Mitchel S. Discontinuation symptoms after treatment with serotonin reuptake inhibitors: a literature review. J Clin Psychiatry 1997;58:291-7.
- 6 Haddad P. The SSRI discontinuation syndrome. J Psychopharmacol 1998;12(3):305-13.
- 7 Klesmer J, Sarcevic A, Fomari V. Panic attacks during discontinuation of mirtazepine [letter]. Can J Psychiatry 2000;45(6):570-1.
- 8 Stahl MMS, Lindquist M, Pettersson M, Edwards IR, Sanderson JH. Withdrawal reactions with selective serotonin reuptake inhibitors as reported to the WHO system. Eur J Clin Pharmacol 1997;53:163-9.
- 9 Zajecka J, Fawcett J, Amsterdam J, Quitkin F, Reimherr F, Rosenbaum J, et al. Safety of abrupt discontinuation of fluoxetine; a randomized, placebo-controlled study. J Clin Psychopharmacol 1998;18(3):193-7.
- 10 Nuss S, Incaid CR. Serotonin discontinuation syndrome: does it really exist? W V Med J 2000;96(2):405-7.
- 11 «European Agency for the Evaluation of Medicinal Products» vom 12. April 2000; <http://www.eudra.org/emea.html>