

**Der Zusammenhang zwischen dem SSRI-/SSNRI-  
Blutserumspiegel und der Absetzsymptomatik während des  
Absetzprozesses von Antidepressiva**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades eines  
Doktors der Medizin (Dr. med.)

an der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von

Lea Antonia Hemauer

aus

Ebersberg

2024

Betreuer:in / Gutachter:in der Dissertation: Prof. Dr. Stefanie Brassens

Gutachter:in der Dissertation: Prof. Dr. Benjamin Ondruschka

Vorsitz der Prüfungskommission: Prof. Dr. Benjamin Ondurschka

Mitglied der Prüfungskommission: Dr. med. Gregor Leicht

Mitglied der Prüfungskommission: Prof. Dr. Bernd Löwe

Datum der mündlichen Prüfung: 10.02.2025

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>1. Einleitung</b> .....	<b>5</b>
<b>1.1 Antidepressiva</b> .....	<b>7</b>
1.1.1 Selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren.....	8
1.1.2 Selektive Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren.....	11
1.1.3 Noradrenerge und spezifisch serotonerge Antidepressiva.....	12
1.1.4 Serumkonzentration und Dosierung.....	13
1.1.5 Indikation und Therapieregime von Antidepressiva.....	16
1.1.6 Absetzsymptome und Rebound-Effekte von Antidepressiva.....	18
1.1.7 Rezidivprophylaxe.....	22
<b>1.2 Therapeutisches Drug-Monitoring in der Psychopharmakotherapie</b> .....	<b>23</b>
1.2.1 Grundlagen.....	23
1.2.2 Definition des therapeutischen Referenzbereichs.....	24
1.2.3 Vorteile und Anwendung des TDM.....	26
1.2.4 Limitationen des TDM.....	28
<b>1.3 Fragestellung und Arbeitshypothese</b> .....	<b>28</b>
<b>2. Material und Methoden</b> .....	<b>30</b>
<b>2.1 Studiendesign und -setting</b> .....	<b>30</b>
<b>2.2 Teilnehmer:innen</b> .....	<b>31</b>
<b>2.3 Untersuchungsverfahren</b> .....	<b>32</b>
2.3.1 Ablaufplan.....	32
2.3.1.1 Prescreening: S1.....	34
2.3.1.2 1. Studiervisite: S2.....	34
2.3.1.3 2. Studiervisite: T0.....	35
2.3.1.4 Absetzphase: T1-T5.....	36
2.3.1.5 Beobachtungsphase.....	37
2.3.2 Bestimmung des SSRI-/SSNRI-Blutserumspiegels.....	38
2.3.3 Primärer Endpunkt: Discontinuation Emergent Signs and Symptoms Scale (DESS)...	39
2.3.4 Sekundärer Endpunkt: Generic rating scale for treatment effects (GEEE <sub>act</sub> ).....	39
2.3.5 Potenzielle Einflussfaktoren auf die Absetzsymptomatik.....	40
2.3.5.1 Generic rating scale for previous treatment experiences (GEEE <sub>pre</sub> ).....	41
2.3.5.2 Perceived-Stress-Scale (PSS-10).....	41
<b>2.4 Daten- und Sicherheitsmonitoring</b> .....	<b>41</b>
2.4.1 Versicherungsschutz.....	42
2.4.2 Datenschutz.....	42
2.4.3 Safety-Protokoll.....	43
<b>2.5 Statistische Auswertung</b> .....	<b>43</b>
<b>3. Ergebnisse</b> .....	<b>47</b>
3.1 Demographische und klinische Daten der Teilnehmer:innen.....	47
3.2 SSRI-/SSNRI-Blutserumspiegel.....	51
3.3 Primärer Endpunkt (DESS-Score): Absetzsymptome.....	53
3.4 Subgruppenanalyse: DESS-Score.....	54
3.5 Einzelfallverläufe: DESS-Score.....	56
3.6 Sekundärer Endpunkt (GEEE <sub>act</sub> ).....	63

3.7	Subgruppenanalyse: GEEE <sub>act</sub> .....	64
3.8	Lineare Regressionsanalyse.....	70
<b>4.</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>72</b>
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse .....	72
4.2	Limitationen und Stärken der Untersuchung.....	79
4.2.1	Limitationen der Untersuchung .....	79
4.2.1.1	Teilnehmer:innenkollektiv .....	79
4.2.1.2	Begleitmedikation .....	80
4.2.1.3	Fehlende Datenlage .....	82
4.2.2	Stärken der Untersuchung .....	82
4.3	Abgleich der Ergebnisse mit der Forschungsliteratur.....	83
4.4	Fazit.....	84
5.	Zusammenfassung.....	87
6.	Summary .....	88
7.	Abkürzungsverzeichnis .....	90
8.	Abbildungsverzeichnis .....	91
9.	Tabellenverzeichnis .....	92
10.	Anhang .....	93
	Messplan und Endpunkte der FAB-Studie .....	93
	Discontinuation Emergent Signs and Symptoms Scale (DESS).....	95
	GEEE <sub>pre</sub> -Fragebogen .....	98
	GEEE <sub>act</sub> -Fragebogen: T1 .....	105
	GEEE <sub>act</sub> -Fragebogen: T2-T5 .....	106
	Perceived-Stress-Scale-Fragebogen (PSS-10) .....	107
	Safety-Protokoll .....	108
11.	Literaturverzeichnis .....	109
12.	Erklärung des Eigenanteils .....	114
13.	Eidesstattliche Versicherung .....	115
14.	Danksagung .....	116

## 1. Einleitung

Antidepressiva zählen weltweit zu den am häufigsten verordneten Medikamenten, wobei besonders Frauen und ältere Patient:innen mit Antidepressiva behandelt werden (Crowe et al., 2023). Aufgrund ihres zunehmenden Indikationsspektrums finden sie neben der Psychiatrie auch vermehrt Anwendung in anderen Fachbereichen, beispielsweise in der Allgemeinmedizin (Henssler et al., 2019, Crowe et al., 2023). Seit 1995 hat sich die Verschreibung von Antidepressiva mehr als verfünffacht und beträgt derzeit in Deutschland über 1,6 Milliarden Standardtagesdosierungen pro Jahr (Bschor et al., 2022). Am häufigsten werden Antidepressiva von Hausärzt:innen und Psychiater:innen verordnet, vorwiegend Wirkstoffe der neueren Generation, z.B. der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), der selektiven Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI) und der noradrenergen und spezifisch serotonergen Antidepressiva (Lenz et al., 2018, Crowe et al., 2023). Jedoch zeigt sich bei einer leichten depressiven Episode kein statistisch relevanter Wirkungsunterschied zwischen Antidepressiva- und Placebogabe, weshalb die aktuelle deutsche S3-Leitlinie die Therapie mit Antidepressiva nur bei mittelgradigen oder schweren Depressionen empfiehlt (Bundesärztekammer (BÄK), 2022).

Für Antidepressiva werden Absetzraten von etwa 50 % in einem Zeitraum von drei Monaten berichtet (Brandt et al., 2020). Das fehlende Ansprechen auf die Therapie ist neben dem Auftreten von Nebenwirkungen eine der Ursachen für ein abruptes Absetzen seitens der Patient:innen (Zwiebel and Viguera, 2022). Häufig kommt es dabei zu typischen Absetzsymptomen, wie grippeähnlichen Beschwerden, Schlafstörungen und Schwindel (Warner et al., 2006). Studien zufolge ist ein inadäquates Absetzen von Antidepressiva mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität verbunden (Harvey and Slabbert, 2014). Trotz der Häufigkeit von Absetzbeschwerden und der damit verbundenen Belastung für die Patient:innen, fehlen aktuell evidenzbasierte Leitlinien, die eine Orientierung zum schrittweisen Absetzen der Medikation und zum Umgang mit Absetzsymptomen geben (Zwiebel and Viguera, 2022). Die neurobiologischen Mechanismen für das Auftreten von Absetzsymptomen sind bis heute nicht geklärt. Neben individuellen Faktoren werden pharmakologische Ursachen, wie die Wirkstoffklasse und Dosierung diskutiert (Warner et al., 2006). Beispielsweise führen laut Zwiebel und Viguera

(2022) ein jüngeres Alter der Patient:innen, eine längere Einnahmedauer, eine höhere Dosierung sowie negative Absetzerfahrungen in der Vorgeschichte zu einer stärkeren Ausprägung der Absetzsymptomatik (Zwiebel and Viguera, 2022). Dagegen beschreiben Lincoln et al. (2021) in ihrer Studie Achtsamkeit, Entspannung und unterstützende Beziehungen als effektive Maßnahmen für ein erfolgreiches Absetzen von Antidepressiva. Somit haben auch diese begleitenden Faktoren einen Einfluss auf die Absetzsymptomatik. Absetzsymptome zu erkennen und diesen vorzubeugen ist für den klinischen Alltag zunehmend relevant, da die Verordnungszahlen von Antidepressiva weiterhin ansteigen und damit einhergehend hohe Absetzraten zu verzeichnen sind (Brandt et al., 2020).

Inwieweit der Blutserumspiegel eines Antidepressivums als Parameter zur Vorhersage der Stärke von Absetzsymptomen verwendet werden kann, ist zu untersuchen. Derzeit werden Serumspiegelbestimmungen von Antidepressiva hauptsächlich zur Therapieüberwachung, beispielsweise bei fehlendem Ansprechen der Medikamente trotz bestimmungsgemäßer Einnahme genutzt (DGPPN, 2017 ). Die Rolle des SSRI- und SSNRI-Blutserumspiegels wurde in diesem Zusammenhang bisher noch wenig erforscht. Die Korrelation zwischen dem Blutserumspiegel von SSRI/SSNRI und der Absetzsymptomatik ist das zentrale Thema dieser Arbeit. Zeigt sich ein positiver Zusammenhang, könnte die Bestimmung des Blutserumspiegels als therapeutisches Mittel eingesetzt werden, um das Risiko und die zu erwartende Ausprägung von Absetzsymptomen prädiktiv zu bestimmen und vorbeugende Maßnahmen zu ergreifen.

Zu Beginn dieser Arbeit wird auf das Krankheitsbild der Depression und deren Behandlung mit Antidepressiva der neuen Generation eingegangen. Danach wird das therapeutische Drug-Monitoring (TDM), eine pharmakotherapeutische Untersuchungsmethode zur Wirkstoffspiegelbestimmung von Medikamenten erläutert. Im Anschluss an die theoretische Einführung wird die Studie, auf der diese Arbeit basiert beschrieben, bevor die Ergebnisse der Untersuchung vorgestellt und diskutiert werden.

## 1.1 Antidepressiva

Der folgende Abschnitt handelt primär von der Entstehung von Depressionen und deren Behandlung mit Antidepressiva. Anschließend wird auf die Indikation und Wirkung von häufig eingesetzten Antidepressiva eingegangen mit dem Fokus auf SSRI und SSNRI.

Die Lebenszeitprävalenz von Depressionen liegt bei 15 %, wobei Frauen doppelt so häufig betroffen sind wie Männer (Schwabe, 2018). Trotz der hohen Prävalenz der Erkrankung sind die Ursachen von Depressionen bis heute nicht vollständig geklärt, sondern beruhen auf verschiedenen Theorien (Wewetzer et al., 2004). Neben langanhaltenden psychosozialen und umweltbedingten Stressfaktoren spielen genetische Komponenten eine wichtige Rolle sowohl in der Entstehung als auch in der Genesung von psychischen Erkrankungen (Adli and Hautzinger, 2022). Unter anderem wird die Ursache von Depressionen auf einen Mangel an Monoaminen, darunter Noradrenalin, Dopamin und 5-Hydroxytryptamin (5-HT) in Verbindung mit gestörten Signalkaskaden in der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse zurückgeführt (Harvey and Slabbert, 2014). Außerdem spielt der Transmitter Glutamat eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Depressionen. Studien zufolge weisen depressive Patient:innen einen erhöhten Glutamat-Blutserumspiegel auf (Gonda et al., 2021, Laux and Dietmaier, 2012).

Antidepressiva werden primär zur Therapie von depressiven Erkrankungen verabreicht, daneben sind sie auch zur Behandlung von Angst-, Ess- und Zwangsstörungen sowie chronischer Schmerzen geeignet (Schwabe, 2018, Bundesärztekammer (BÄK), 2022, Wewetzer et al., 2004). Laut der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie (DGPPN) modulieren die chemische Struktur des Antidepressivums und molekularbiologische Vorgänge dessen Wirkung. Am häufigsten zeigt sich ein stimmungsaufhellender, antriebsstimulierender, anxiolytischer und/oder sedierender Effekt. Die grundlegende Wirkung beruht auf deren Interaktion mit Neurotransmittern, Transportern und Rezeptoren im zentralen Nervensystem (DGPPN, 2015, Wewetzer et al., 2004, Lenz et al., 2018). Viele Wirkungsmechanismen der Antidepressiva sind bislang noch nicht vollständig geklärt (Wewetzer et al., 2004). Zu den wichtigsten zählen die Wiederaufnahmeinhibition von Noradrenalin,

Serotonin und Dopamin, die Beeinflussung von 5-HT-Rezeptoren und Serotonintransportern (SERT) sowie die Inhibition von Monoaminoxidasen und präsynaptischen alpha-2-Rezeptoren (Laux and Dietmaier, 2012).

Aufgrund ihrer großen therapeutischen Breite und guten Verträglichkeit werden am häufigsten SSRI und SSNRI zur Therapie von Depressionen mit einer bewiesenen Wirksamkeit bei mittelschweren und schweren Ausprägungen eingesetzt (Hommer, 2018). Laut der aktuellen S3-Leitlinie der DGPPN ist die Behandlung von mittelschweren Depressionen mit Antidepressiva oder Psychotherapie mit dem Empfehlungsgrad A, entsprechend einer starken Positiv-Empfehlung indiziert. Bei schweren Depressionen wird eine Kombinationstherapie aus Antidepressiva und Psychotherapie empfohlen (Bundesärztekammer (BÄK), 2022, DGPPN, 2015). Metaanalysen von Schwabe (2018) zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Antidepressiva in der hausärztlichen Praxis zeigen eine höhere Ansprechrate von 56-69 % bei Gabe eines Verums im Vergleich zum Placebo mit 42-47 %. Bei leichten bis mittelschweren Depressionen wird die Gesamtwirkung jedoch hauptsächlich auf die Placebogabe zurückgeführt, weshalb der Einsatz von Antidepressiva in diesen Fällen kritisch zu betrachten ist (Schwabe, 2018).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Antidepressiva, vor allem SSRI und SSNRI aufgrund ihres breiten Indikationsspektrums zunehmend an Bedeutung gewonnen haben. Besonders bei mittelschweren bis schweren Depressionen wird ihre Anwendung empfohlen (Bundesärztekammer (BÄK), 2022). Auf die Grundlagen, insbesondere die Wirkungen und Nebenwirkungen von häufig eingesetzten Antidepressivaklassen der neueren Generation wird in den folgenden Abschnitten näher eingegangen.

### **1.1.1 Selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren**

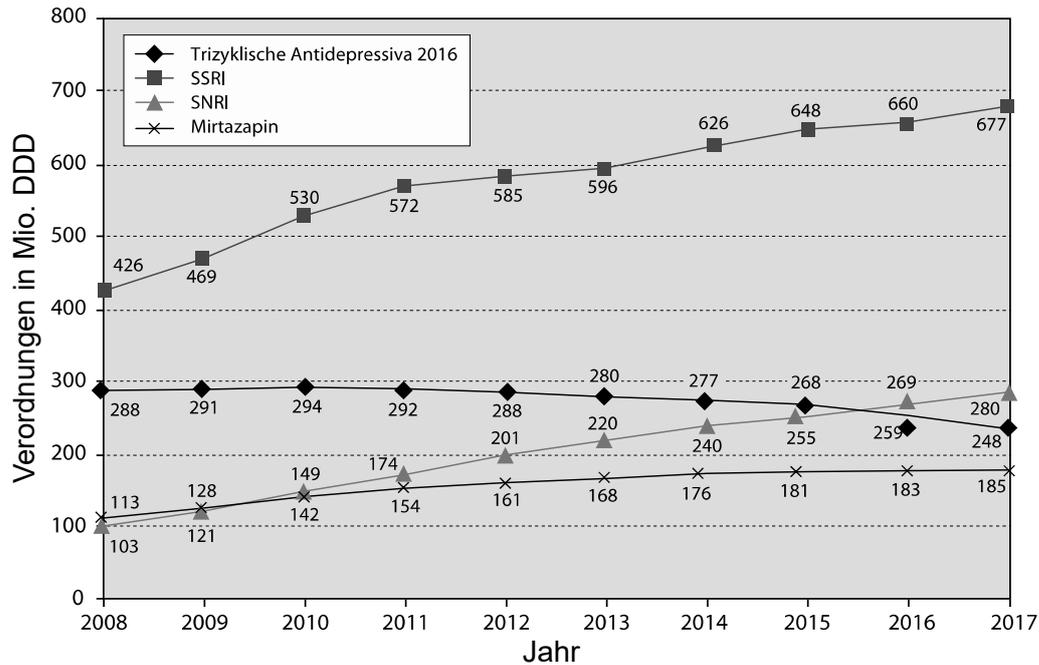
In Deutschland werden aktuell am häufigsten selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) zur Therapie von depressiven Erkrankungen verordnet (Bundesärztekammer (BÄK), 2022). Wirkstoffe dieser Antidepressivaklasse sind Sertralin, Citalopram, Escitalopram, Paroxetin und Fluoxetin (Wewetzer et al., 2004, Köhler et al., 2013). Neben der Behandlung von

Depressionen, stellen sie eine Therapieoption bei diversen weiteren psychischen Erkrankungen dar, beispielsweise bei Autismus-Spektrum-Störungen oder Ess- und Angststörungen (Edinoff et al., 2021). Der primäre Wirkmechanismus von SSRI beruht auf der Inhibition der Wiederaufnahme von Serotonin aus dem synaptischen Spalt, infolgedessen sich die zentral serotonerge Neurotransmission erhöht (Bundesärztekammer (BÄK), 2022). Obwohl sich die verschiedenen Substanzen im primären Wirkmechanismus, der Stimmungsaufhellung und Anxiolyse gleichen, zeigen sie individuelle Unterschiede sowohl in der Pharmakokinetik und -dynamik als auch im Nebenwirkungsprofil (Edinoff et al., 2021, Wewetzer et al., 2004, Bundesärztekammer (BÄK), 2022). Laut Köhler et al. (2013) ist dies auf Unterschiede in deren Struktur und Rezeptoraffinität zurückzuführen. Neben der generellen Inhibition der Serotoninwiederaufnahme im synaptischen Spalt, modulieren die verschiedenen SSRI an unterschiedlichen weiteren Rezeptoren, wodurch sie sich in ihren Zulassungsprofilen differenzieren (Bundesärztekammer (BÄK), 2022). Die Wirkmechanismen, welche den verschiedenen Wirkstoffen neben der Serotonin-Wiederaufnahmehemmung zugrunde liegen, werden im Folgenden beschrieben. Paroxetin hat beispielsweise zusätzlich anticholinerge und antihistaminerge Eigenschaften und bindet bevorzugt an NA-Rezeptoren. Dieser Mechanismus bewirkt eine Sedierung. Aus diesem Grund wird Paroxetin für die Behandlung komorbider psychischer Störungen, wie beispielsweise Angststörungen eingesetzt. Citalopram präferiert hingegen Histamin-H1-Rezeptoren. Der antihistaminerge Effekt äußert sich durch sedierende und angstlösende Wirkungen, wodurch das Antidepressivum Nutzen bei Insomnie und Angstsymptomatik zeigt. Escitalopram, ein Enantiomer von Citalopram, besitzt aufgrund des strukturellen Unterschiedes geringere antihistaminerge Eigenschaften und wird daher im Vergleich zu Citalopram besser toleriert und breiter eingesetzt. Fluoxetin führt durch die Blockade von 5-HT<sub>2C</sub>-Rezeptoren zu einer Verbesserung der Konzentrationsfähigkeit sowie kognitive Exekutivfunktionen und führt zu einer Antriebssteigerung. Aufgrund der aktivierenden Effekte ist dieses SSRI bei agitierten Patient:innen mit Schlaf- bzw. Angststörungen vorsichtig mit einer langsamen Aufdosierung einzusetzen. Sertralin bewirkt neben der Serotonin-Wiederaufnahmehemmung bei steigender Dosierung zusätzlich eine Inhibition der Dopamin-Wiederaufnahme, was mit einer erhöhten Leistungsfähigkeit, Motivation und Konzentration assoziiert ist. Daher gilt auch für Sertralin, bei Patient:innen mit

Angstsymptomatik eine langsame Dosiserhöhung durchzuführen (Köhler et al., 2013).

Wie bereits erwähnt, unterscheiden sich die Antidepressiva auch im Hinblick auf das Spektrum an Nebenwirkungen (Bundesärztekammer (BÄK), 2022). Die Vor- und Nachteile der verschiedenen Wirkstoffklassen zu kennen, ist für eine optimale, auf die Patient:innen abgestimmte Therapieentscheidung von Bedeutung (Köhler et al., 2013). Unter Citalopram und Escitalopram kann es nachweislich zu einer dosisabhängigen Verlängerung der QT-Zeit kommen, weshalb die Dosis dieser Antidepressiva bei Patient:innen mit erhöhtem Risiko für Wechselwirkungen mit anderen, die QT-Zeit verlängernden Arzneimitteln einzuschränken ist (Bundesärztekammer (BÄK), 2022). Sertralin zeigt im Vergleich zu anderen SSRI ein erhöhtes Auftreten von Diarrhö (Edinoff et al., 2021). Fluoxetin und Paroxetin inhibieren das Enzym CYP2D6 und können dadurch Wechselwirkungen mit Substraten des Cytochrom-P450-Isoenzym wie beispielsweise Tamoxifen hervorrufen (DGPPN, 2015, Edinoff et al., 2021). Allgemein wird der Einsatz von SSRI mit einem erhöhten Suizidrisiko unter Kindern und Jugendlichen im Alter von 18-24 Jahren assoziiert (Edinoff et al., 2021). Zu den häufigsten somatischen Nebenwirkungen einer Langzeitbehandlung mit SSRI zählen ein erhöhtes Osteoporose- und Sturzrisiko, Sexualfunktionsstörungen, Hyponatriämie und eine erhöhte Blutungsneigung, wenn diese in Kombination mit Acetylsalicylsäure verabreicht werden (Schwabe, 2018).

Nach der Markteinführung in den 80er Jahren, werden SSRI mittlerweile weltweit als erste Wahl zur Therapie von Depressionen eingesetzt, was sicherlich mit der einfachen Dosierbarkeit und geringen Toxizität im Vergleich zu den trizyklischen Antidepressiva zu erklären ist (Rosenbaum et al., 1998). In den letzten zehn Jahren ist die Verordnungshäufigkeit um fast 80 % gestiegen (Schwabe, 2018). Die starke Zunahme der Verschreibung von SSRI im Vergleich zu anderen Wirkstoffklassen im Zeitraum zwischen 2008-2017 ist in Abbildung 1 dargestellt.



**Abbildung 1:** Verordnung von Antidepressiva zwischen 2008 und 2017

Gesamtverordnungen nach definierten Tagesdosen: Mio. DDD (Million defined daily dose). Vergleich von trizyklischen Antidepressiva, SSRI (selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren), SNRI (selektive Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren) und Mirtazapin (in Anlehnung an Schwabe, 2018).

Es lässt sich zusammenfassend sagen, dass SSRI aufgrund ihrer geringen Nebenwirkungen bei gleichzeitig hoher Wirksamkeit bei Depressionen verstärkt verordnet werden und deren Vorteile im Vergleich zu anderen Wirkstoffklassen überwiegen. Trotzdem sollten die individuellen Wirkungsweisen der SSRI bedacht werden, um die für die Patient:innen optimale Therapie auszuwählen.

### 1.1.2 Selektive Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren

Auch die Verordnungshäufigkeit von SSNRI nahm in den letzten Jahren zu (Schwabe, 2018). Bekannte Vertreter dieser Wirkstoffklasse sind Venlafaxin und Duloxetine (Köhler et al., 2013). Sie finden neben der Therapie von Depressionen Anwendung bei Stimmungs- und Angststörungen sowie zur Behandlung von chronischem Schmerz und menopausalen Symptomen (Fava et al., 2018). Beispielsweise zeigt Venlafaxin positive Effekte bei der Behandlung von sozialer Phobie, Angst- und Panikstörung (DGPPN, 2015). Laut Köhler et al. (2013) erklärt sich das breite Indikationsspektrum der SSNRI durch deren Wirkmechanismus, welcher auf der dualen Wiederaufnahmehemmung von Serotonin und Noradrenalin

durch die direkte Blockade der entsprechenden Rezeptoren im synaptischen Spalt beruht. Die Effekte von Noradrenalin sind nicht nur auf das Gehirn beschränkt, sondern äußern sich im gesamten Organismus. Beispielsweise führt die Konzentrationserhöhung des Neurotransmitters auf Rückenmarksebene zu einer Linderung chronischer Schmerzen. Durch die Wirkung auf das Herz-Kreislauf-System, vegetative Nervensystem sowie den Urogenitaltrakt, kann es allerdings zu diversen Nebenwirkungen wie einem Tremor, Unruhe, erhöhtem Blutdruck und erhöhter Herzfrequenz kommen. Der anticholinerge Effekt äußert sich durch Mundtrockenheit, Verstopfung und Harnverhalt (Köhler et al., 2013). Obwohl die verschiedenen SSNRI prinzipiell an denselben Rezeptoren, den Serotonin- und Noradrenalinrezeptoren wirken, unterscheiden sie sich den Autoren Stahl et al. (2005) zufolge in ihrer Selektivität für diese. Während Venlafaxin die serotonerge Wiederaufnahme 30-fach stärker im Vergleich zur noradrenergen hemmt, ist dieser Effekt bei Duloxetin nur um das 10-fache ausgeprägt. Dadurch erklären sich auch das häufigere Auftreten von serotonergen und kardiovaskulären Nebenwirkungen sowie die geringere Toleranz und Verträglichkeit von Venlafaxin im Vergleich zu Duloxetin (Stahl et al., 2005). Betrachtet man den noradrenergen Wirkungsmechanismus, so ist dieser für Duloxetin deutlich stärker als für Venlafaxin, wodurch sich Duloxetin besonders effektiv in der Behandlung von Schmerzsymptomen erweist (Köhler et al., 2013).

Generell zeichnen sich SSNRI durch eine gute Verträglichkeit aus, jedoch gilt auch für diese Wirkstoffklasse, die Nebenwirkungen für die Therapieentscheidung individuell abzuwägen.

### **1.1.3 Noradrenerge und spezifisch serotonerge Antidepressiva**

Als weitere Wirkstoffklasse der neueren Generation sind die noradrenergen und spezifisch serotonergen Antidepressiva (NaSSA) aufzuführen (Bundesärztekammer (BÄK), 2022, Lenz et al., 2018). Köhler et al. (2013) zufolge, zeichnen sich NaSSA, genauso wie SSNRI, durch eine Erhöhung der Serotonin- und NoradrenalinKonzentration aus. Jedoch basiert diese auf einem indirekten Mechanismus, während sie bei SSNRI durch eine direkte Blockade zustande kommt. Erst durch die Blockade von Alpha-2-Rezeptoren wird die Freisetzung von

Serotonin und Noradrenalin in den synaptischen Spalt erhöht. Als wichtiger Vertreter dieser Unterklasse ist Mirtazapin zu nennen. Aufgrund der fehlenden direkten Wirkung auf die Serotoninfreisetzung, zeichnet sich dieses Antidepressivum im Vergleich zu SSRI durch geringere sexuelle Funktionsstörungen aus (Köhler et al., 2013). Die steigenden Verordnungszahlen von Mirtazapin (siehe Abb.1) werden auf die anxiolytische und sedierende Wirkung durch die Blockade von 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptoren zurückgeführt (Schwabe, 2018, Nutt, 2002). Zur Behandlung von Insomnie bei gleichzeitigem Vorbeugen einer Substanzabhängigkeit, wird dieses Antidepressivum relativ breit und vermutlich auch off-label eingesetzt (Schwabe, 2018). Durch die Blockade von 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren, zeigt Mirtazapin zudem Nutzen bei Übelkeit und Erbrechen (Nutt, 2002). Als nachteilig ist es im Hinblick auf mögliche Gewichtszunahmen zu bewerten, weshalb regelmäßige Gewichtskontrollen unter einer Therapie mit Mirtazapin empfohlen werden (DGPPN, 2015). Aufgrund der metabolischen Nebenwirkungen ist diese Wirkstoffklasse beispielsweise bei Diabetikern nicht als Mittel der Wahl einzusetzen (Schwabe, 2018).

Zusammenfassend zeichnet sich Mirtazapin im Vergleich zu anderen Antidepressiva der neueren Generation durch eine hohe Effektivität bei jedoch schlechterer Verträglichkeit aus (Schwabe, 2018).

#### **1.1.4 Serumkonzentration und Dosierung**

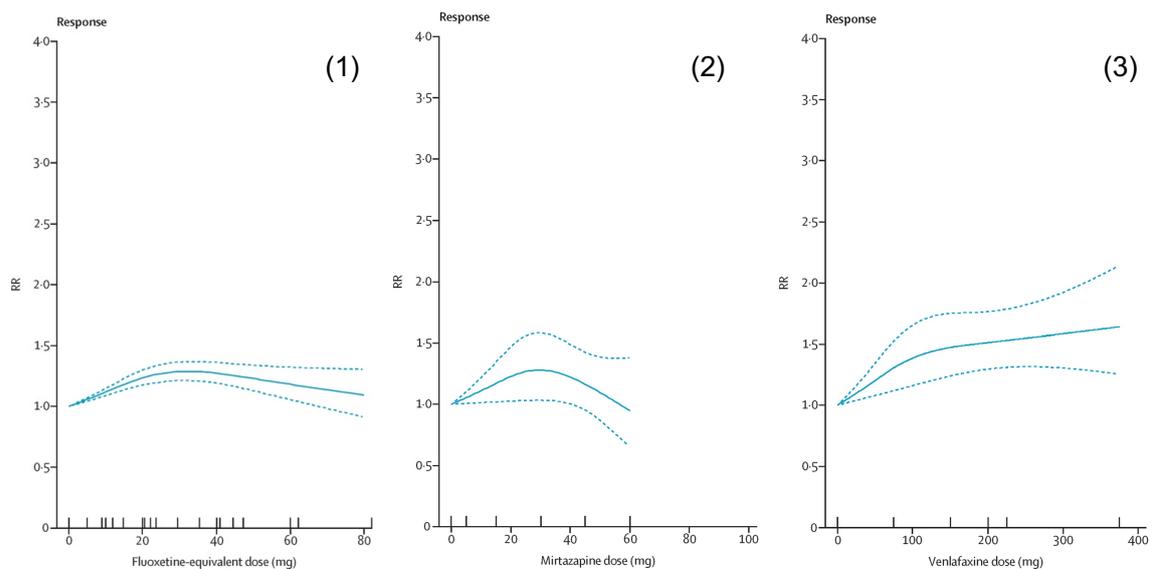
Die Grundlage für die Festlegung der Arzneimitteldosierungen bilden klinische Studien, innerhalb welcher Unterschiede in pharmakokinetischen Eigenschaften eines Arzneimittels wie beispielsweise der Bioverfügbarkeit und Eliminationshalbwertszeit untersucht und berechnet werden. Allerdings spielen auch individuelle Faktoren wie beispielsweise das Alter des Patienten bzw. der Patientin eine wichtige Rolle bei der Dosisfindung. Besonders bei älteren, multimorbiden Patient:innen gilt es, die optimale Dosierung unter Berücksichtigung der Organ- und Stoffwechselfunktion zu bestimmen. Neben dem Alter sind vor allem die Nieren-, Leber-, Herz- und Schilddrüsenfunktion eines Patienten bzw. einer Patientin ausschlaggebend für die Wirkungsunterschiede eines Arzneimittels (Klotz, 1983, Grunder et al., 2014).

Den Autoren Unterecker et al. (2019) zufolge, kann bei Antidepressiva das pharmakokinetische Gleichgewicht, der sogenannte Steady-State-Serumspiegel trotz gleicher Dosis um den Faktor 20 abweichen. Das bedeutet, dass Patient:innen mit identischer Dosierung unterschiedliche Wirkstoffspiegel im Blut aufweisen können (Unterecker et al., 2019). Der Steady-State-Serumspiegel stellt sich in der Regel nach vier bis fünf Halbwertszeiten (HWZ), gemessen ab der letzten Dosiserhöhung ein (Grunder et al., 2014). Ursachen für die interindividuellen Serumspiegeldifferenzen sind neben dem Alter, dem Geschlecht, Begleiterkrankungen und der Komedikation vor allem genetische Faktoren, die zu Unterschieden in der Absorption, Verteilung und Ausscheidung der Substanz führen (Unterecker et al., 2019).

Fiaturi und Greenblatt (2019) zufolge, sollte aufgrund dieser interindividuellen Unterschiede unter der Therapie mit Antidepressiva, die Serumkonzentration als verlässlicher Parameter für die tatsächlich wirkende Analyten- und Metabolitenkonzentration herangezogen werden. Die Dosis des Antidepressivums spielt demnach, verglichen mit dem Wirkstoffspiegel, eine zweitrangige Rolle (Macaluso and Preskorn, 2019, Grunder et al., 2014, Fiaturi and Greenblatt, 2019). Eine Überdosierung mit systemischer Toxizität ist aufgrund der relativen Sicherheit von SSRI kaum gegeben (Lochmann and Richardson, 2019). Die Dosisabhängigkeit und optimale Dosisfindung von Antidepressiva der neuen Generation sind bis heute nicht gänzlich geklärt. SSRI besitzen allgemein eine breite Dosis-Wirkungskurve (Macaluso and Preskorn, 2019). Eine Dosierung über der geringsten effektiven Dosis hat sich bisher nicht als vorteilhaft erwiesen (Lochmann and Richardson, 2019). Laut den aktuellen Empfehlungen von Brandt et al. (2020), sollte die niedrigste wirksame Dosis des Antidepressivums eingesetzt werden. Dadurch soll Adaptationsprozessen und Absetzphänomenen zu einem gewissen Grad vorgebeugt werden (Brandt et al., 2020).

Furukawa et al. (2019) untersuchten in ihrer Metaanalyse die Ansprechraten (Response) in Abhängigkeit von der Dosis in Form einer Dosis-Wirkungskurve, für die Fluoxetin-Äquivalente (Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Paroxetin und Sertralin) sowie für Mirtazapin und Venlafaxin. Die primären Endpunkte der Studie bilden die Effizienz (Abnahme der depressiven Symptomatik um mindestens 50 %), die Toleranz (Dropouts aufgrund von unerwünschten Ereignissen) und die

Akzeptanz (Dropouts aufgrund anderer Gründe) des Antidepressivums. Eingeschlossen wurden doppelt-verblindete, kontrollierte Studien, welche die akute Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit schweren Depressionen untersuchten. Die Ergebnisse der Metaanalyse zeigen, dass bei den häufig eingesetzten Antidepressiva der neueren Generation für den untersuchten Dosisbereich die höchste Ausgewogenheit zwischen Effizienz, Toleranz und Akzeptanz bei einer Dosierung im Niedrigdosisbereich vorliegt. Dementsprechend liegt der Höhepunkt der Dosis-Wirkungskurve für das Ansprechen von Fluoxetin-Äquivalenten zwischen 20 und 40 mg, von Mirtazapin bei ca. 30 mg und von Venlafaxin zwischen 75 und 150 mg (Furukawa et al., 2019). In Abbildung 2 werden die Dosis-Wirkungskurven für das Ansprechen der untersuchten Antidepressiva in Form von Liniendiagrammen dargestellt.



**Abbildung 2:** Dosis-Wirkungskurve für das Ansprechen von Fluoxetin-Äquivalenten (1), Mirtazapin (2) und Venlafaxin (3).

Die Ansprechrates (Response) ist auf die Dosis des Antidepressivums aufgetragen. Die gestrichelten Linien stellen das 95 %-Konfidenzintervall dar. Die Striche auf der x-Achse markieren die Dosierungen, welche in den Studiengruppen eingesetzt wurden. Angabe der Dosierungen in Milligramm (mg), RR=relatives Risiko (in Anlehnung an Furukawa et al., 2019)

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass für die unterschiedlichen Antidepressivaklassen ein maximales Ansprechen in unterschiedlichen Dosisbereichen erfolgt. Laut Macaluso und Preskorn (2019) gilt beispielsweise für

SSRI, dass das Ausmaß der Serotonin-Wiederaufnahmehemmung und somit die effektive Wirkung mit der Plasmakonzentration des Antidepressivums zusammenhängt. Es wird angenommen, dass bereits 70-80 % der Wiederaufnahmehemmung durch die Gabe der minimalen Effektivdosis erfolgt (Macaluso and Preskorn, 2019). Dementsprechend wird empfohlen, die Dosierung so gering wie möglich und so hoch wie nötig zu wählen (Brandt et al., 2020). Eine Methode zur optimalen Dosisfindung von Antidepressiva ist die Wirkstoffspiegelbestimmung durch das TDM, welches in Kapitel 1.2 näher beschrieben wird.

### **1.1.5 Indikation und Therapieregime von Antidepressiva**

Gemäß der aktuellen S3-Leitlinie der Bundesärztekammer (BÄK, 2022), ist die medikamentöse Therapie in Form von Antidepressiva primär bei mittelgradigen bis schweren Depressionen oder bei rezidivierenden leichten Episoden indiziert. Bei erstmaligen, leichten Ausprägungen wird empfohlen, zunächst abwartend vorzugehen und das Nutzen-Risiko-Verhältnis zu berücksichtigen (Bundesärztekammer (BÄK), 2022).

Vor Beginn der Therapie ist eine ausführliche Anamnese von somatischen und psychiatrischen Grunderkrankungen sowie die Erhebung der Familienanamnese notwendig, um die für den Patienten/ die Patientin optimale Wirkstoffklasse auszuwählen (Lenz et al., 2018).

Grundsätzlich sollte die Therapie mit einer niedrigen „Startdosis“ begonnen werden, welche spezifisch für jede Wirkstoffklasse ist (Lochmann and Richardson, 2019, DGPPN, 2015). Die nachfolgende Tabelle 1 gibt einen Überblick zur Anfangs- und Standardtagesdosis der, in die Studie „Frei von Antidepressiva - Absetzen in ärztlicher und psychologischer Begleitung“ (FAB) eingeschlossenen Antidepressiva.

Das aktuell empfohlene Therapieregime ist in der S3-Leitlinie (2022) wie folgt beschrieben: während die Konzentration langsam bis zum Erreichen der Standardtagesdosis erhöht wird, ist eine enge Überwachung des Patienten bzw. der Patientin aufgrund möglicher Nebenwirkungen indiziert. Sobald die Standardtagesdosis erreicht ist, sollte eine abwartende Haltung für mindestens 3-4

Wochen eingenommen werden, da es gegebenenfalls zu einer Wirklatenz bis zum Ansprechen der Therapie kommen kann. Bei älteren Patient:innen beträgt dieser Zeitraum bis zu 6 Wochen (Bundesärztekammer (BÄK), 2022).

Ursächlich für einen verzögerten Wirkungseintritt ist die Dauer biochemischer Prozesse, welche Veränderungen im Neurotransmittersystem und eine Zunahme der Neuroplastizität in limbischen Regionen des Gehirns einschließen (Rizkalla et al., 2020).

Während bei einem Ansprechen des Antidepressivums nach einer erfolgreichen Akuttherapie standardmäßig zur Erhaltungstherapie übergegangen wird, sollte bei ausbleibender Wirkung eine Änderung der Behandlung in Form einer Dosiserhöhung, einer Augmentation mit beispielsweise Lithium, einer Wirkstoffkombination oder eines Wechsels auf ein anderes Antidepressivum erfolgen (Bundesärztekammer (BÄK), 2022).

Die Gabe einer höheren Dosis, über die empfohlene Standarddosis hinaus, ist prinzipiell möglich. Bei Sertralin beispielsweise beträgt die Standarddosis in der Regel 50-100 mg pro Tag (Bundesärztekammer (BÄK), 2022). Jedoch ist eine Steigerung der Dosis um maximal 50 mg pro Woche bis zur Maximaldosis von 200 mg zugelassen. Dies ist individuell auf den Patienten bzw. die Patientin und dessen/deren Ansprechen auf die Therapie abzustimmen (Benkert, 2021).

In Tabelle 1 ist neben der Anfangs- und Standardtagesdosis, die effektive Minimaldosis und die maximal zugelassene Dosis für die in der FAB-Studie zugelassenen Antidepressiva dargestellt.

**Tabelle 1:** Übersicht über die Anfangs- und Standardtagesdosis ausgewählter Antidepressiva; Gegenüberstellung der effektiven Minimaldosis und maximal zugelassenen Dosis pro Tag (in Anlehnung an die S3-Leitlinie der BÄK, 2022; Lochmann and Richardson, 2019; Schöpf, 2006)

(Angaben der Dosierungen in Milligramm pro Tag (mg/d); SSRI=Selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren; SSNRI=Selektive Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren; NaSSA=Noradrenerge und spezifisch serotonerge Antidepressiva)

	Anfangsdosis (mg/d)	Standardtagesdosis (mg/d)	Effektive Minimaldosis (mg/d)	Maximal zugelassene Dosis (mg/d)
<b>SSRI</b>				
Citalopram	20	20-40	40	40
Escitalopram	10	10-20	20	20
Paroxetin	20	20-40	20	50-60
Sertralin	50	50-100	50	200
<b>SSNRI</b>				
Venlafaxin	37,5-75	75-225	150	375
Duloxetin	30-60	60	60	120
<b>NaSSA</b>				
Mirtazapin	15	15-45	30	45-60

### 1.1.6 Absetzsymptome und Rebound-Effekte von Antidepressiva

Infolge der weltweit zunehmenden Verordnungszahlen von Antidepressiva, wird auch ein häufigeres Absetzen beobachtet (Henssler et al., 2019). Da dies meist mit Absetzsymptomen einhergeht, sind Patient:innen in dieser Phase zum Teil erheblichen Belastungen ausgesetzt (Zwiebel and Viguera, 2022). Zudem beendet ein Großteil der Patient:innen die Therapie abrupt und ohne ärztliche Rücksprache (Bschor et al., 2022). Auch ein schrittweises Absetzen oder vergessene Einnahmen der Medikation können Absetzsymptome hervorrufen (Rizkalla et al., 2020). Um die Patient:innen therapeutisch bestmöglich zu begleiten, ist es wichtig, diese bereits vor Beginn der Therapie über den Absetzprozess und mögliche Nebenwirkungen aufzuklären (Henssler et al., 2019).

Aktuellen Studien zufolge, treten Absetzsymptome bei mehr als der Hälfte (56 %) der Therapierten auf, wobei davon wiederum die Hälfte der Betroffenen (46 %) einen schweren Ausprägungsgrad angibt (Davies and Read, 2019). Die neurobiologische Ursache der Absetzsymptome liegt vermutlich im plötzlichen Entzug von Serotonin in Verbindung mit vorübergehenden Veränderungen im Transmittersystem und in neuronalen Prozessen (Rizkalla et al., 2020).

Zu den häufigsten Erscheinungen zählen grippeähnliche Symptome, Schlafstörungen, Stimmungsschwankungen, Schwindel und Parästhesien (Zwiebel and Viguera, 2022). Obwohl diese in der Regel mild ausgeprägt sind und spontan innerhalb von 1-3 Wochen sistieren, führen sie häufig zu einer starken Belastung der Patient:innen mit Auftreten psychischer Beschwerden, Arbeitsunfähigkeit bis hin zur Hospitalisierung (Warner et al., 2006).

Entsprechend der aktuellen S3-Leitlinie, sollte die Medikation schrittweise über einen Zeitraum von mindestens 8-12 Wochen ausgeschlichen werden (Bundesärztekammer (BÄK), 2022). Die sukzessive Konzentrationsabnahme ermöglicht die Wiedereinstellung der durch Antidepressiva veränderten Strukturen und Prozesse im System, wodurch die Ausprägung der Absetzsymptome deutlich milder ist (Rizkalla et al., 2020). Eine Ausnahme bildet das Antidepressivum Fluoxetin, das aufgrund der langen HWZ schneller abgesetzt werden kann (DGPPN, 2017).

Kommt es zu einem verstärkten Auftreten von Beschwerden, ist eine erneute Gabe des Antidepressivums in der zuvor verabreichten höheren Dosis indiziert (Bschor et al., 2022). Der Ausschleichprozess sollte anschließend über einen längeren Zeitraum in Verbindung mit einer symptomatischen Behandlung erfolgen (Zwiebel and Viguera, 2022). Wird ein schrittweises Absetzen schlecht toleriert, kann auch eine Substitution von Wirkstoffen mit kurzer HWZ durch solche mit langer HWZ, wie Fluoxetin erfolgen (Rizkalla et al., 2020).

Bestimmte Antidepressiva werden mit einem höheren Risiko für Absetzsymptome assoziiert (Brandt et al., 2020). So zeigt eine Studie von Quilichini et al. (2022), dass es unter der Behandlung mit Paroxetin und SSNRI häufiger zum Auftreten von Absetzsymptomen kommt. Daher sollten diese Antidepressiva besonders bei gefährdeten Patient:innen restriktiv verwendet werden (Quilichini et al., 2022). Unter

den SSRI Citalopram, Escitalopram und Sertralin werden seltener Absetzsymptome beobachtet (Lochmann and Richardson, 2019). Allgemein treten diese bei Antidepressiva mit kurzer HWZ häufiger auf als bei solchen mit langer HWZ (Quilichini et al., 2022). Dies ist darauf zurückzuführen, dass bei letzteren ein rapider Abfall des Blutserumspiegels durch den verzögerten Abbau verhindert wird (Bschor et al., 2022). In Tabelle 2 werden die verschiedenen Antidepressiva entsprechend ihrem Risiko für Absetzsymptome aufgeführt. Für eine optimale Therapieentscheidung ist dieses Risiko, ebenso wie die Vor- und Nachteile jeder Wirkstoffklasse, bereits vor Beginn der Einnahme für jeden Patienten/jede Patientin individuell abzuwägen.

**Tabelle 2:** Zusammenhang zwischen dem Risiko für das Auftreten von Absetzsymptomen und der Wirkstoffklasse

(in Anlehnung an Henssler et al., 2019)

<b>Risikobewertung für Absetzsymptome</b>	<b>Wirkstoffklasse</b>
Sehr hoch	Tranylcypromin, Phenelzin
Hoch	Paroxetin, trizyklische Antidepressiva, Venlafaxin (Desvenlafaxin)
Moderat	Citalopram, Escitalopram, Sertralin, Duloxetin, Vortioxetin
Niedrig	Fluoxetin, Milnacipran
Kein Risiko	Agomelatin
Unzureichende Datenlage	Mirtazapin, Bupropion

Henssler et al. (2019) zufolge ist eine weitere Herausforderung, die das Absetzen von Antidepressiva mit sich bringt, die Differenzierung zwischen Absetzsymptomen, einem depressiven Rezidiv und einem Rebound, welche aufgrund der überschneidenden Symptomatik durchaus schwierig ist. Bei Rebound-Phänomenen kehren Symptome der Grunderkrankung in stärkerem Maße zurück als vor der Medikamenteneinnahme oder es besteht ein größeres Risiko eines Rückfalls als bei Patient:innen ohne medikamentöse Therapie (Henssler et al., 2019). Prinzipiell führen Absetzsymptome verstärkt zu somatischen Beschwerden, welche bei erneuter Einnahme des Antidepressivums verschwinden (Bschor et al., 2022). Um die Erscheinungen schneller zu diagnostizieren wurde die „FINISH“-Merkhilfe

entwickelt, welche die typischen Beschwerden des Absetzens zusammenfasst: Flu-like symptoms, insomnia, nausea, imbalance, sensory disturbance und hyperarousal (Rizkalla et al., 2020). Diese Symptome treten meist direkt nach dem Absetzen auf mit einem Maximum nach 36-96 Stunden (Bschor et al., 2022). Im Gegensatz dazu äußern sich die Beschwerden bei einem Rückfall in die Depression in der Regel erst Wochen nach dem Absetzen in Form von psychomotorischen Symptomen, Schlafstörungen und zunehmender Verschlechterung der Depression (Rizkalla et al., 2020).

Tabelle 3 gibt einen Überblick zu den häufigsten Absetzsymptomen.

**Tabelle 3:** Einteilung der Absetzsymptome von Antidepressiva anhand der Organsysteme (in Anlehnung an Bschor et al., 2022)

<u>Organsystem</u>	<u>Absetzsymptome</u>
Systemisch, kardial	Grippeähnliche Symptome <sup>a</sup> , <b>Schwindel/ Benommenheit<sup>a</sup></b> , Tachykardie <sup>a</sup> , <b>Gleichgewichtsstörungen, Abgeschlagenheit</b> , Schwäche, <b>Kopfschmerz</b> , Dyspnoe
Sensibilität	Parästhesien <sup>a</sup> , Gefühl von Stromschlägen <sup>a</sup> , Sensibilitätsstörungen, Dysästhesien, Juckreiz, Tinnitus, Geschmacksveränderungen, Verschwommensehen, visuelle Veränderungen
Neuro-muskulär	Muskelverspannungen <sup>a</sup> , Myalgie <sup>a</sup> , Neuralgie <sup>a</sup> , Unruhe <sup>a</sup> , Ataxie <sup>a</sup> , Tremor
Vaso-motorisch	Schwitzen <sup>a</sup> , Erröten <sup>a</sup> , Frösteln <sup>a</sup> , Temperaturregulationsstörung
Gastro-intestinal	Diarrhö <sup>a</sup> , Bauchschmerz <sup>a</sup> , Anorexie, <b>Übelkeit, Erbrechen</b>
Sexuell	Vorzeitige Ejakulation <sup>a</sup> , genitale Hypersensibilität <sup>a</sup>
Schlaf	Insomnie, Alpträume, intensives Träumen, Hypersomnie
Kognitiv	Verwirrtheit <sup>a</sup> , Desorientierung <sup>a</sup> , Amnesie <sup>a</sup> , Konzentrationsminderung, Delir (typisch nur für Tranylcypromin)
Affektiv	<b>Reizbarkeit</b> , Ängstlichkeit, Agitation, Anspannung, Panik, gedrückte Stimmung, Impulsivität, plötzliches Weinen, Wutausbrüche, Manie, Antriebssteigerung, Stimmungsschwankungen, Verstärkung suizidaler Gedanken, Derealisation, Depersonalisation
Psychotisch	Visuelle und auditorische Halluzinationen
<b>Fett</b> =häufiges Auftreten; <sup>a</sup> serotoninassoziiert	

Risiken zu kennen, welche zum Auftreten von Absetzsymptomen führen, hilft dabei, besonders gefährdete Patient:innen frühzeitig zu identifizieren. Beeinflussende Faktoren, die das Risiko steigern, sind beispielsweise eine höhere Dosierung, eine längere Therapiedauer und die Einnahme von Antidepressiva mit kürzerer HWZ oder einer höheren Rezeptoraffinität (Zwiebel and Viguera, 2022). Das höchste Risiko besteht laut Harvey und Slabbert (2014) bei Wirkstoffen, die zu einer Zunahme des 5-HT-Spiegels führen und/oder mit Muskarin-(ACh)-Rezeptoren interagieren. Die Assoziation von Absetzsymptomen mit der Dosierung und Therapiedauer bestärkt die Annahme, dass es zu zeitabhängigen neuronalen Prozessen kommt (Harvey and Slabbert, 2014). Das Risiko für das Auftreten von Absetzsymptomen besteht demnach meist erst bei einer Mindesteinnahmedauer von vier bis acht Wochen (Bschor et al., 2022).

Auch ein plötzliches Absetzen, ein jüngeres Patient:innenalter und negative Erwartungen durch frühere Absetzversuche steigern das Risiko für Absetzsymptome (Zwiebel and Viguera, 2022).

Ein weiterer Aspekt, der den Schweregrad von Absetzsymptomen beeinflusst, ist die individuell unterschiedliche Metabolisierung von Arzneistoffen. Bei sogenannten „Schnellmetabolisierern“ kommt es durch die zügige Elimination des Wirkstoffes zu einem drastischen Konzentrationsabfall gefolgt von stärkeren Absetzsymptomen (Harvey and Slabbert, 2014).

### **1.1.7 Rezidivprophylaxe**

Die Therapie mit Antidepressiva sollte in Form einer Erhaltungstherapie grundsätzlich 6-12 Monate über die Remission hinaus erfolgen, um das Rückfallrisiko zu minimieren (Bundesärztekammer (BÄK), 2022). Die Dosis der Erhaltungstherapie sollte der Dosis der Akuttherapie des jeweiligen Antidepressivums entsprechen (Bundesärztekammer (BÄK), 2022).

Schätzungen zufolge beendet ein Drittel der Patient:innen die Therapie mit Antidepressiva innerhalb des ersten Monats der Behandlung ohne ärztliche Inkenntnissetzung, die Hälfte spätestens zum Ende des dritten Monats (Henssler et al., 2019). Bereits vor dem Beginn der Therapie wird eine ausführliche ärztliche Aufklärung über Nebenwirkungen und Risiken eines plötzlichen Absetzens von

Antidepressiva empfohlen (Henssler et al., 2019). Laut den Autoren Bschor et al. (2022) sollte ein abruptes Absetzen nur erfolgen, wenn die Antidepressiva gefährliche und schwere Nebenwirkungen hervorrufen. In allen anderen Fällen wird ein langsames Ausschleichen über 4-6 Wochen unter ärztlichem Monitoring empfohlen. Die Dosis sollte etwa alle 10 Tage anhand eines festen Absetzplanes reduziert werden. Dabei hat es sich etabliert, die Konzentration in den letzten Wochen besonders kleinschrittig zu senken, da sich erst im Niedrigdosisbereich eine relevante Abnahme der Serotonintransporterbesetzung manifestiert, welche in der Regel zu Absetzbeschwerden führt (Bschor et al., 2022).

Die Prädiktoren für ein erfolgreiches Absetzen von Antidepressiva sind noch nicht vollständig erforscht. Faktoren, die zu einem subjektiv wahrnehmbaren Erfolg beim Absetzen führen, sind die Zufuhr von Selbstfürsorge, Entspannung sowie unterstützende Beziehungen (Lincoln et al., 2021).

Eine der wichtigsten Maßnahmen für ein erfolgreiches Absetzen von Antidepressiva ist die Durchführung einer ausreichenden Prävention, welche sich zum Beispiel in Form von webbasierten Interventionen etabliert hat (Harvey and Slabbert, 2014). Studien zufolge ist eine gute therapeutische Bindung für ein gelungenes Absetzen sogar bedeutender als der schrittweise Absetzprozess (Lincoln et al., 2021).

## **1.2 Therapeutisches Drug-Monitoring in der Psychopharmakotherapie**

Im folgenden Kapitel wird das TDM als pharmakotherapeutische Untersuchungsmethode näher beschrieben. In diesem Zusammenhang wird der therapeutische Referenzbereich definiert, welcher in dieser Arbeit für die Subgruppeneinteilung der Teilnehmer:innen auf Basis ihres SSRI-/SSNRI-Blutserumspiegels eine wesentliche Rolle spielt. Außerdem wird auf die Vorteile und Anwendungsbereiche des TDM sowie auf dessen Limitationen eingegangen.

### **1.2.1 Grundlagen**

Den Forschungsergebnissen zufolge gilt für alle Antidepressiva, dass die Wirkstoffkonzentration sowohl im Blut als auch im Gehirn der Patient:innen bei

gleicher Dosierung hoch variabel sein kann (Hiemke, 2002). Das TDM ist ein in der Psychopharmakotherapie etabliertes Verfahren, um mittels Quantifizierung von Serum- oder Plasmakonzentrationen die für den Patienten/die Patientin optimale individuelle Dosis innerhalb des therapeutischen Referenzbereiches des Antidepressivums zu finden (Grunder et al., 2014).

Zur Wirkstoffspiegel-Bestimmung wird die Serumkonzentration sowohl im Fließgleichgewicht, dem „Steady-State“ (entsprechend fünf Eliminations-Halbwertszeiten) als auch im Talspiegel, d.h. direkt vor erneuter Medikamenteneinnahme gemessen (DGPPN, 2017, Grunder et al., 2014). Gemäß der Diagnostikinformation des IMD-Labors Berlin (2022) gelten für SSRI/SSNRI folgende pharmakologische Besonderheiten: Die maximale Serumkonzentration der beiden Wirkstoffklassen wird ca. 1-8 Stunden nach der Einnahme erreicht. Sowohl die Metabolisierung als auch die Elimination erfolgen überwiegend hepatisch. Die Eliminationshalbwertszeiten variieren zwischen 5 Stunden und mehreren Tagen. Bei einigen Antidepressiva kommt es zur Entstehung aktiver Metaboliten. In diesen Fällen beziehen sich die von Pharmakonzernen empfohlenen therapeutischen Bereiche auf die Summe von Metabolit und Muttersubstanz (GbR, 2022). Für die Mehrheit der Antidepressiva ist ein therapeutischer Bereich spezifiziert, innerhalb welchem ein optimales Verhältnis von Wirksamkeit und Nebenwirkungen angenommen wird. Auf die Bedeutung des therapeutischen Bereichs wird im folgenden Abschnitt eingegangen.

### **1.2.2 Definition des therapeutischen Referenzbereichs**

Gründer et al. (2014) stellen in ihrem Artikel wesentliche Inhalte zum therapeutischen und dosisbezogenen Referenzbereich wie nachfolgend beschrieben dar. Anhand der Gesamclearance ( $CL_t$ ) und der Bioverfügbarkeit ( $F$ ) eines Arzneistoffes, wird zunächst der Konzentrationsbereich im Blut berechnet, von dem bei einer bestimmten Dosierung im Steady-State auszugehen ist. Unter Standardbedingungen sollten 68 % der Arzneimittelkonzentrationen im dosisbezogenen Referenzbereich liegen. Ist die bei dem Patienten bzw. der Patientin gemessene Konzentration deutlich niedriger als der untere Grenzwert des Referenzbereichs, ist von einer Wirkungslosigkeit der Therapie auszugehen

(Grunder et al., 2014). Bei einem Überschreiten des oberen Grenzwertes steigt das Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen (Baumann et al., 2002). Gemäß der nationalen S3-Leitlinie der BÄK sind mittlerweile für die meisten Antidepressiva therapeutische Serumspiegel spezifiziert (Bundesärztekammer (BÄK), 2022). Laut Grunder et al. (2014) ist jedoch zu berücksichtigen, dass der therapeutische Referenzbereich ein orientierender Wert ist und sich individuell innerhalb eines Patient:innenkollektivs unterscheiden kann. Er bezieht sich auf die primäre Indikation eines Arzneimittels, für Antidepressiva somit auf die Indikation „Depression“ (Grunder et al., 2014).

In der folgenden Tabelle 4 sind Pharmakokinetik, Wirkspiegel und Metabolisierung der in der FAB-Studie zugelassenen Antidepressiva beschrieben. Dazu zählen die SSRI Citalopram, Escitalopram, Paroxetin und Sertralin, die SSNRI Duloxetin und Venlafaxin sowie das NaSSA Mirtazapin.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Bestimmung von Wirkstoffspiegeln im Blut dazu dient, die Pharmakotherapie zu optimieren und die Dosierung individuell auf die Patient:innen abzustimmen (Grunder et al., 2014).

**Tabelle 4:** Übersicht zu Pharmakokinetik, Wirkspiegel und Metabolisierung der in die FAB-Studie eingeschlossenen Antidepressiva

(in Anlehnung an die Diagnostikinformation des Instituts für Hämostaseologie und Pharmakologie (IHP), 2018; Hiemke, 2002)

( $\mu\text{g/l}$ =Mikrogramm/Liter;  $\Sigma$ =Summe; h=Stunden; d=Tag)

Wirkstoff	Muttersubstanz - Metabolit	Therapeutischer Bereich ( $\mu\text{g/l}$ )	Eliminations-Halbwertzeit (h)	Frühester Zeitpunkt des Steady State (d)	Hauptenzyme des Stoffwechsels (inklusive Metabolite)
Citalopram	Citalopram	50-110	38-48	7-10 *	CYP2C19
	Desmethylcitalopram				
Escitalopram	Escitalopram	15-80	27-32	5-8 *	CYP2C19
	Desmethylescitalopram				
Paroxetin		20-65	12-44	5-10 *	CYP2D6
Sertralin	Sertralin	10-150	22-36	5-8 *	CYP2B6, CYP2C19
	N-Desmethylsertralin		44-104		
Duloxetin	Duloxetin	30-120	9-19	3-5	CYP1A2
Venlafaxin	Venlafaxin	$\Sigma$ 100-400 **	14-18	4-6 *	CYP2D6, CYP2C19
	O-Desmethylvenlafaxin		10-17		
Mirtazapin	N-Desmethylmirtazapin	30-80	20-40	4-9 *	CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2D6

\* Die Enzyme Cytochrom P450 2C19 (CYP2C19) und Cytochrom P450 2D6 (CYP2D6) zeigen bei ca. 10 % der Bevölkerung klinisch relevante genetische Polymorphismen. Daraus resultiert eine gesteigerte oder verminderte Enzymaktivität, welche wiederum die Zeit bis zum Erreichen des Steady State beeinflusst.

\*\* Die Summe aus Muttersubstanz und aktivem Metaboliten ergibt den Wirkspiegel.

### 1.2.3 Vorteile und Anwendung des TDM

Studien zufolge kommt es bei Therapien, die unter einem TDM erfolgen, zu einem schnelleren Erreichen der Wirkstoffspiegel und somit zu einer deutlichen Steigerung der Remissionsrate (GbR, 2022). Etwa 50 % der behandelten Patient:innen sprechen infolge der Variabilität des Blutserumspiegels nicht ausreichend auf die antidepressive Therapie an, sodass die Dosierung angepasst werden muss

(Hiemke, 2002). In diesen Fällen ist neben einer pharmakogenetischen Testung, die Durchführung eines TDM indiziert, um für den Patienten bzw. die Patientin die optimale Dosis des Antidepressivums zu finden (Wyska, 2019). Zu berücksichtigen ist, dass die antidepressive Wirkung in der Regel erst nach ein bis vier Wochen festzustellen ist, wohingegen unerwünschte Wirkungen meist direkt nach Therapiebeginn auftreten (Wewetzer et al., 2004). Das IMD-Labor Berlin (2022) nennt als Ursache für das variable Ansprechen auf die Therapie genetische Unterschiede von Transport- und Rezeptorproteinen, wie beispielsweise Längenpolymorphismen in der Promotorregion des SERT. Während eine verkürzte Variante des SERT-Gens auf einem Chromosom mit einem zeitlich verzögerten Therapieansprechen assoziiert ist, kommt es zu einer erhöhten Rezidivrate depressiver Episoden wenn beide Chromosomen betroffen sind (GbR, 2022).

Des Weiteren sollte die Therapie von Risikogruppen, wie älteren Patient:innen, Kindern und Schwangeren unter TDM erfolgen (Grunder et al., 2014).

In der Diagnostikinformation von Hommers (2018) wird das Auftreten von ausgeprägten unerwünschten Wirkungen bei einer standardisierten Dosis aufgrund von genetisch bedingten Unterschieden im Arzneimittelmetabolismus als weiterer Anlass für die Durchführung eines TDM aufgeführt. Das Risiko für klinisch relevante Arzneimittelinteraktionen lässt sich durch die Metabolisierung der SSRI bzw. SSNRI über die Enzyme CYP2C19 und CYP2D6 aus der CYP-450 Familie begründen. Etwa 10 % der Bevölkerung weisen genetische Veränderungen innerhalb dieser Enzyme auf, welche eine Steigerung oder Verminderung der Enzymaktivität und damit einhergehend eine veränderte Metabolisierung der Antidepressiva hervorrufen können (Hommers, 2018).

Um Rückschlüsse von der Serumkonzentration auf die Wirkung der Antidepressiva machen zu können, hat sich die Anwendung des TDM noch nicht durchgesetzt. Bisher wurde nur für Lithium und trizyklische Antidepressiva ein eindeutiger Nachweis einer Beziehung zwischen Serumkonzentration und therapeutischem Effekt erbracht, wohingegen die Datenlage für die Antidepressiva der neueren Generation noch unzureichend ist (Baumann et al., 2002). Für diese Wirkstoffklassen findet das TDM in erster Linie Anwendung zur Überprüfung der Einnahmecompliance und bei Kombination bestimmter Medikamente mit Interaktionsrisiko (Grunder et al., 2014, DGPPN, 2015). Beispielsweise kann die

gleichzeitige Anwendung von Mirtazapin oder bestimmten SSRI zusammen mit Rifampicin, durch dessen Enzyminduktion, eine verminderte Wirksamkeit des Antidepressivums verursachen. Die Enzyminhibition durch Kombination von Erythromycin oder Clarithromycin mit Antidepressiva führt hingegen zu einer Wirkungsverstärkung (DGPPN, 2015). Aufgrund ihrer großen therapeutischen Breite, ist für Antidepressiva der neueren Generation das Risiko, toxische Plasmaspiegel durch die Gabe von Begleitmedikation zu erreichen allerdings deutlich niedriger als bei trizyklischen Antidepressiva, die sich durch eine geringe therapeutische Breite auszeichnen (Baumann et al., 2002).

#### **1.2.4 Limitationen des TDM**

In ihrem Artikel gehen Gründer et al. (2014) auf Limitationen des TDM ein. Diese treten vor allem bei der Bestimmung des Referenzbereiches von Medikamenten mit großer therapeutischer Breite wie beispielsweise den SSRI auf. Die Definition eines oberen Grenzwertes ist in diesen Fällen erschwert, da es selten einen Zusammenhang zwischen der Ausprägung von unerwünschten Wirkungen und der Konzentrationszunahme im Serum gibt. Bei anderen Arzneimitteln hingegen, wie beispielsweise Antipsychotika, korreliert das Auftreten von Nebenwirkungen häufig mit der Höhe der Dosierung und bietet somit einen guten Indikator zur optimalen Dosisfindung (Grunder et al., 2014).

### **1.3 Fragestellung und Arbeitshypothese**

Ziel der FAB-Studie ist es, zu untersuchen, welche Faktoren beim Absetzen von Antidepressiva eine Rolle spielen, welche Absetzerfahrungen gemacht werden und wie Betroffene durch das behandelnde Team beim Absetzprozess unterstützt werden können. Es handelt sich somit um eine Beobachtungsstudie.

Die Hypothese dieser Forschungsarbeit ist: Ein höherer SSRI-/SSNRI-Blutserumspiegel korreliert positiv mit der Absetzsymptomatik im Absetzprozess von Antidepressiva.

In dieser wissenschaftlichen Arbeit wird der Fokus auf die individuellen Absetzbeschwerden gelegt und untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen der Ausprägung der Absetzsymptomatik und dem SSRI-/SSNRI-Blutserumspiegel besteht.

Für die Untersuchung wird der therapeutische Bereich der in die Studie eingeschlossenen Antidepressiva in Tertiale untergliedert. Zu analysieren ist, ob Teilnehmer:innen, deren SSRI-/SSNRI-Blutserumspiegel vor Beginn der Absetzphase im oberen Level des Referenzbereichs liegt, stärkere Absetzsymptome während des schrittweisen Absetzens aufweisen als Teilnehmer:innen mit einem Blutserumspiegel im unteren Level oder unterhalb des Referenzbereichs.

Dies ist insofern von klinischer Relevanz, als dass sich daraus therapeutische Konsequenzen ergeben könnten. Diejenigen Patient:innen mit höherem Blutserumspiegel und somit potenziell stärkerer Absetzsymptomatik könnten davon profitieren, den Absetzprozess über einen längeren Zeitraum und in kleinschrittigerer Dosisreduktion durchzuführen, im Vergleich zu Patient:innen mit niedrigerem Blutserumspiegel und erwartungsgemäß schwächerer Absetzsymptomatik. Auch die medizinische und psychologische Betreuung sollte bei Ersteren in verstärktem Maße erfolgen, ein intensives Monitoring der Absetzbeschwerden eingeschlossen.

## **2. Material und Methoden**

Zur Einführung in die Studie werden im folgenden Abschnitt kurz und übersichtlich das Studiendesign und -setting, das Teilnehmer:innenkollektiv und die Untersuchungsverfahren vorgestellt. Außerdem werden die statistischen und analytischen Methoden genannt, die im Rahmen dieser wissenschaftlichen Arbeit zum Einsatz kamen.

### **2.1 Studiendesign und -setting**

Die FAB-Studie ist eine bizenitrisch durchgeführte Kohortenstudie, die in Kooperation vom Institut für Systemische Neurowissenschaften des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf und dem Universitätsklinikum Marburg durchgeführt wird. Es handelt sich um eine klinische Interventionsstudie. Die Teilnehmer:innen setzen ihr Antidepressivum schrittweise anhand eines individuellen Absetzplans, gemäß der zum Zeitpunkt der Studienplanung gültigen S3-Leitlinie der DGPPN über einen Zeitraum von vier Wochen ab (DGPPN, 2017 ). In dieser Phase erfolgt eine engmaschige ärztliche und psychologische Betreuung. Im Rahmen von wöchentlichen Interviews, welche an den Universitätskliniken stattfinden, werden die Teilnehmer:innen zu ihrem psychischen und physischen Befinden befragt. Die in dieser Doktorarbeit verwendeten Daten stammen ausschließlich von Teilnehmer:innen des Standorts Hamburg. Die Präregistrierung der FAB-Studie erfolgte auf der offiziellen Webseite des U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Library of Medicine und National Center for Biotechnology Information (ClinicalTrials.gov) mit der Identifikationsnummer NCT05051995 (Müller, 2021). Die Studie ist Teil des Sonderforschungsbereichs (SFB) SFB/TRR289 mit dem Ziel, die psychologischen und neurobiologischen Auswirkungen von Behandlungserwartungen auf den Gesundheitszustand zu untersuchen. Gefördert wird das Projekt von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG). Ein positives Votum der Ethik-Kommission der Ärztekammer Hamburg vom 30.03.2021 liegt für die FAB-Studie vor.

## 2.2 Teilnehmer:innen

Die Teilnehmer:innen werden durch Kontaktaufnahme zu Hausärzt:innen, über öffentliche Flyer und Social Media an den beiden Standorten Hamburg und Marburg rekrutiert. Die Einschlusskriterien sind im Studienhandbuch protokolliert. Es handelt sich um erwachsene Teilnehmer:innen mit der Diagnose einer einfachen oder rezidivierenden Major Depression in der Vergangenheit. Diese ist durch einen Arzt bzw. eine Ärztin bestätigt und zum aktuellen Zeitpunkt remittiert. Die konstante Einnahme eines SSRI (Citalopram: 20-40 mg, Escitalopram: 10-20 mg, Paroxetin: 20-40 mg, Sertralin: 50-150 mg), eines SSNRI (Duloxetin: 60-90 mg, Venlafaxin: 75-150 mg) oder eines NaSSA (Mirtazapin: 30-40 mg) für mindestens 4 Monate gilt als Voraussetzung zur Studienteilnahme. Außerdem besteht der Wunsch des Patienten bzw. der Patientin, das Antidepressivum abzusetzen. Das Absetzen wird von den verschreibenden Therapeut:innen unterstützt. Ein weiteres Einschlusskriterium ist das Erfüllen der Empfehlungen der nationalen S3-Leitlinie zur Unipolaren Depression zum Absetzen von Antidepressiva (DGPPN, 2017 ). Dazu zählen das Ansprechen auf Antidepressiva und die Remission von depressiven Symptomen für mindestens vier Monate im Falle der ersten Episode. Bei zwei oder mehr Episoden in der Vergangenheit mit einer signifikanten Beeinträchtigung, ist eine Symptommfreiheit von zwei Jahren notwendig, um in die Studie eingeschlossen zu werden. Eine unterzeichnete Einwilligungserklärung des Teilnehmers bzw. der Teilnehmerin muss vorliegen.

Folgende Ausschlusskriterien wurden definiert: Akute oder chronische somatische Krankheiten, die einen Einfluss auf die Major Depression, das Antidepressivum oder die beabsichtigte Studie haben könnten; akute Suizidalität; psychotische Symptome; Substanzmissbrauch oder -störungen; aktuelle Manie oder Hypomanie, bestätigt anhand des Strukturierten Klinischen Interviews für DSM-5-Störungen (SCID-5) (First et al., 2016). Eine durch den SCID-5-Fragebogen nachgewiesene bipolare Störung oder Psychose in der Vergangenheit zählen ebenfalls zu den Ausschlusskriterien. Weitere Gründe für einen Ausschluss sind unzureichende Deutschkenntnisse oder stark belastende Lebensereignisse wie beispielsweise der Tod eines Familienmitglieds in den sechs Monaten vor Studienbeginn.

## 2.3 Untersuchungsverfahren

Folgendes Kapitel gibt einen Überblick über den Ablaufplan der FAB-Studie mit den wesentlichen Messzeitpunkten. Des Weiteren werden der primäre und sekundäre Endpunkt dieser Untersuchung sowie potenzielle Einflussfaktoren auf die Absetzsymptomatik beschrieben.

### 2.3.1 Ablaufplan

Diese Doktorarbeit wird im Rahmen der FAB-Studie verfasst. Anhand von klinischen Interviews und begleitenden Fragebögen wird der Verlauf der Absetzsymptomatik einschließlich modulierender Faktoren während des Absetzprozesses definierter Antidepressiva gemessen. Der Gesamtzeitraum der Beobachtung der Teilnehmer:innen beträgt 13 Wochen. Im Anhang befindet sich der vollständige Messplan der FAB-Studie mit allen Endpunkten. Die folgende Tabelle 5 verschafft einen Überblick über die Interventionen und Messinstrumente, welche im Zeitraum vom Prescreening (S1) bis zum Ende des Absetzprozesses (T5) zum Einsatz kommen. Der Studienablauf gliedert sich in zwei Phasen. Die erste Phase beinhaltet den Studieneinschluss und die einwöchige Run-In-Phase (T0). Darauf folgt der vierwöchige Absetzprozess. Der Fokus dieser Arbeit liegt auf dem vierwöchigen Absetzprozess bis einschließlich dem Zeitpunkt T5. In dieser Phase finden am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf wöchentliche Visiten statt, in denen die Teilnehmer:innen vom Team der FAB-Studie interviewt werden.

#### **Tabelle 5:** Durchführungsplan für den Zeitraum S1-T5

Die Tabelle beinhaltet Interventionen, Messinstrumente, Endpunkte und Einflussfaktoren auf die Absetzsymptomatik ab der ersten Kontaktaufnahme (S1) bis zum Ende des Absetzprozesses (T5).

(S1=Prescreening; S2=1. Studienvsiste; T0=2. Studienvsiste; T1-T5=Absetzphase;  
DESS=Discontinuation Emergent Signs and Symptoms Scale;  
GEEE<sub>pre</sub>=Generic rating scale for previous treatment experiences; GEEE<sub>act</sub>=Generic rating scale for treatment effects; PSS-10=Perceived-Stress-Scale)

Messzeitpunkt	Phase 1: Screening und Eignungsuntersuchung			Phase 2: Absetzprozess
	S1 (telefonisch)	S2	T0	T1 - T5
<b><u>Studieneinschluss:</u></b>				
Studieninformation/-aufklärung	✓	✓		
Eignungsuntersuchung	✓	✓		
Studienvisite	✓	✓	✓	✓✓✓✓✓
Einwilligungserklärung		✓		
Kontaktaufnahme mit dem Arzt/der Ärztin		✓		
<b><u>Interventionen:</u></b>				
Einleitung der Medikamentenherstellung (3-4 Wochen)	—————→			
Run-In-Phase (1 Woche)			——→	
Absetzphase (4 Wochen)				—————→
<b><u>Messinstrumente:</u></b>				
<b>Primärer Endpunkt</b> Absetzsymptome (DESS)				✓✓✓✓✓
<b>Sekundärer Endpunkt</b> (GEEE <sub>act</sub> )				✓✓✓✓✓
<b><i>Einflussfaktoren auf die Absetzsymptomatik:</i></b>				
◆ Vorerfahrungen mit dem Absetzprozess (GEEE <sub>pre</sub> )			✓	
◆ Stresswahrnehmung (PSS-10)			✓	
◆ Blutserumspiegel				✓ (T1)
◆ Geschlecht	✓		✓	
◆ Alter	✓		✓	
◆ Einnahmedauer		✓		
◆ Typ/Dosis des Antidepressivums		✓		
◆ Einfache/rezidivierende Episode		✓		
◆ Einnahme weiterer Medikamente		✓		

### **2.3.1.1 Prescreening: S1**

Im Rahmen der ersten Kontaktaufnahme, dem Prescreening S1, werden Interessenten/Interessentinnen telefonisch mithilfe eines semi-strukturierten Gesprächsleitfadens über die Studie aufgeklärt. Anhand eines gegliederten Interviews zur Erfassung der Einschlusskriterien wird geprüft, ob eine Studienteilnahme möglich ist. Primär wird begutachtet, ob eine Einwilligungsfähigkeit besteht, ausreichend Deutschkenntnisse vorhanden sind, sowie das Alter über 18 Jahre liegt. Weitere wesentliche Inhalte des Gesprächs sind der Schweregrad der depressiven Symptome, die Remissionsdauer, die Art und die Dosis des eingenommenen Antidepressivums, vorliegende Begleiterkrankungen und die Zusatzmedikation. Falls alle Einschlusskriterien erfüllt sind, wird ein Termin für die erste Studienvisite vor Ort (S2) vereinbart. Andernfalls besteht die Möglichkeit, den Interessenten/die Interessentin auf eine Warteliste zu setzen. Diese Option wird angeboten, wenn beispielsweise die Remissionsdauer noch nicht erfüllt ist. Bei Vorliegen eines Ausschlusskriteriums, kann keine Studienteilnahme erfolgen.

### **2.3.1.2 1. Studienvisite: S2**

Im Rahmen von S2, der ersten Studienvisite, die vor Ort am Universitätsklinikum Hamburg, im Institut für Systemische Neurowissenschaften stattfindet, werden die potenziellen Teilnehmer:innen anhand von Fragebögen ausführlich gescreent. Zunächst wird ihnen die Studieninformation ausgehändigt und sie werden mündlich über das Procedere aufgeklärt. Nach Unterzeichnung der Einwilligungserklärung beginnt das klinische Interview. In diesem werden zunächst die Einnahme des Antidepressivums mit Wirkstoffklasse, Dosierung und Einnahmedauer abgefragt. Auch die Fragen nach Komorbiditäten, Begleitmedikamenten und belastenden Lebensereignissen sind Teil des Interviews. Anschließend wird die Beck-Depressions-Inventar-II-Selbstauskunft (BDI-II) (Hautzinger et al., 2006) erhoben, die den Schweregrad depressiver Symptome erfasst, indem Patient:innen Angaben zu ihrem emotionalen Befinden innerhalb der vergangenen Woche machen. Auch die Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (MADRS+) (Montgomery et al., 1985) zur Fremdbeurteilung der depressiven Symptomatik kommt zum Einsatz.

Mittels SCID-5-Fragebogen (First et al., 2016) erfolgt zudem die Diagnostik psychischer Störungen nach dem DSM-V-Klassifikationssystem und der Nachweis einer einfachen oder einer rezidivierenden depressiven Episode. Die Gesamtdauer des Interviews beträgt etwa 100-150 Minuten. Am Ende des Interviews wird der Studieneinschluss bewertet. Die Interessenten/Interessentinnen erhalten 24 Stunden Bedenkzeit. Bei erfolgreichem Einschluss wird Kontakt zum behandelnden Arzt bzw. zur behandelnden Ärztin aufgenommen, um zu gewährleisten, dass aus dessen/deren Sicht keine Kontraindikation für das Absetzen vorliegt und diese/r über die Studienteilnahme des Patienten/der Patientin informiert sind. Hierfür unterzeichnen die Teilnehmer:innen vorab eine Schweigepflichtsentbindung. Um zu bestätigen, dass ein sicheres Absetzen des Antidepressivums für die Teilnehmer:innen gegeben ist, werden folgende Aspekte bei den zuständigen Therapeut:innen abgefragt: die aktuelle Medikation und Dosierung, der Beginn der Einnahme, ein Wechsel des Medikamentes oder in der Dosierung, die Anzahl der Kontaktaufnahmen im vergangenen Jahr und potentielle Barrieren/Hinderungsgründe für das Absetzen aus Sicht des Behandlers bzw. der Behandlerin.

Im Falle des Studieneinschlusses, werden für die anschließenden Visiten Termine vereinbart. Das FAB-Team informiert außerdem die interne Apotheke des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf, die für die Herstellung der Studienmedikation zuständig ist. Durch die Bereitstellung der Antidepressiva individuell für jede/n Teilnehmer/in wird sichergestellt, dass das Absetzen der Antidepressiva schrittweise unter kontrollierten Bedingungen erfolgt.

### **2.3.1.3 2. Studienvisite: T0**

Ab der zweiten Studienvisite, T0, werden wöchentlich klinische Interviews vor Ort, basierend auf standardisierten Fragebögen durchgeführt.

Zum Zeitpunkt T0 werden zusätzlich demografische Daten, beispielsweise das Alter und das Geschlecht der Teilnehmer:innen erhoben.

Weitere Fragebögen, die nur zu T0 zum Einsatz kommen, werden im Folgenden beschrieben. Diese sind im Anhang zu finden.

Anhand der Generic rating scale for previous treatment experiences (GEEE<sub>pre</sub>) (Rief et al., 2021) wird erfragt, ob in der Vergangenheit bereits ein Absetzversuch stattgefunden hat und ob dabei Absetzerscheinungen aufgetreten sind. Außerdem wird im Zusatzfragebogen das Ausmaß an Nebenwirkungen der Antidepressiva in der Vorgeschichte erhoben.

Die Perceived-Stress-Scale (PSS-10) (Klein et al., 2016) ermittelt den wahrgenommenen Stress im vorausgegangenen Monat.

Am Ende von T0 wird den Teilnehmer:innen die Medikation für die Run-In-Woche ausgehändigt. Sie erhalten ihr Antidepressivum in der gewohnten Dosis, jedoch in einer veränderten äußeren Erscheinungsform. Ziel der Veränderung der ursprünglichen Darreichungsform zu einem äußerlich einheitlichen Standardpräparat ist es, mögliche Einflüsse auf das Untersuchungsergebnis durch eine unterschiedliche äußere Erscheinung der Medikation auszuschließen. Außerdem sind nicht alle Antidepressiva in der dosisreduzierten Form handelsüblich erhältlich. Durch die Produktion der dosisgerechten Studienmedikation in Form von Kapseln in der internen Apotheke des Universitätsklinikums werden Ungenauigkeiten in der Dosierung ausgeschlossen.

#### **2.3.1.4 Absetzphase: T1-T5**

Auf die Run-In-Woche folgt die vierwöchige Absetzphase, in der die Teilnehmer:innen die Dosis ihres Antidepressivums unter ärztlicher und psychologischer Begleitung schrittweise reduzieren. Der Absetzprozess basiert auf der zum Zeitpunkt der Studienplanung gültigen S3-Leitlinie der DGPPN. Dementsprechend sollte das Antidepressivum am Ende einer Erhaltungstherapie oder einer Rezidivprophylaxe schrittweise über einen Zeitraum von mindestens 4 Wochen ausgeschlichen werden (DGPPN, 2017). Den Teilnehmer:innen wird am Ende der wöchentlichen Visiten vom Studienpersonal die Medikation für die folgende Woche ausgehändigt. Die Verpackung der Tagesrationen erfolgt im Vorfeld durch die Mitarbeiter:innen der FAB-Studie unter kontrollierten und standardisierten Bedingungen.

Zu Beginn des Messzeitpunkts T1 erfolgt die Blutentnahme zur Bestimmung des SSRI-/SSNRI-Blutserumspiegels durch geschultes Personal des FAB-Teams. Es werden ca. 25 ml Blut abgenommen. Dabei sind die Risiken entsprechend einer normalen Blutentnahme gering ausgeprägt. Die Analyse findet pseudonymisiert in der Toxikologie des Instituts für Rechtsmedizin des Universitätsklinikums statt. Im Anschluss an die Datenauswertung werden die Blutproben vernichtet.

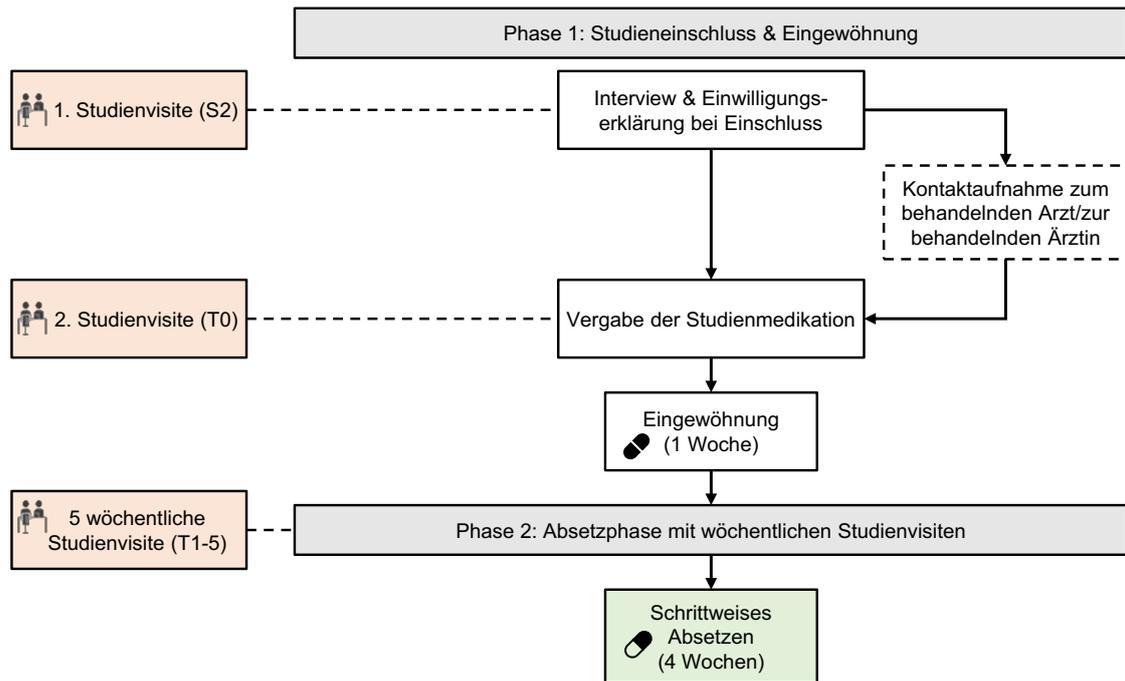
Die wöchentlichen Visiten (T1-T5) beinhalten klinische Interviews und Evaluierungen basierend auf Fragebögen. Zu Beginn (T1) und im Verlauf (T2-T5) der Absetzperiode wird die Absetzsymptomatik als primärer Endpunkt dieser Untersuchung anhand der Discontinuation Emergent Signs and Symptoms Scale (DESS) erhoben. Auch der Generic rating scale for treatment effects (GEEE<sub>act</sub>)-Fragebogen, aus welchem der sekundäre Endpunkt abgeleitet wird, kommt zu diesen Untersuchungszeitpunkten zum Einsatz.

In den wöchentlichen Visiten finden weitere Messinstrumente Anwendung. Diese sind beispielsweise der BDI-II (Hautzinger et al., 2006), welcher das emotionale Befinden der Teilnehmer:innen erhebt, die Short Warwick-Edinburgh Mental Wellbeing Scale (SWEMWBS) (Stewart-Brown and Janmohamed, 2008) zur Bestimmung des psychischen Wohlbefindens und der Treatment Expectation Questionnaire (TEX-Q) (Shedden-Mora et al., 2023), um Erwartungen an die Behandlung zu evaluieren. Die Ergebnisse aus diesen Fragebögen werden jedoch in dieser Arbeit nicht diskutiert.

### **2.3.1.5 Beobachtungsphase**

Auf die Absetzphase folgt eine achtwöchige Beobachtungsphase, in welcher Studienvisiten im Abstand von zwei Wochen vor Ort mit dem Behandlungsteam stattfinden. Dieser Studienabschnitt ist allerdings für diese Arbeit irrelevant.

In der folgenden Abbildung 3 ist der Ablaufplan für den Zeitraum S2-T5 dargestellt, in welchem die für diese Arbeit relevanten Daten erhoben wurden.



**Abbildung 3:** Zeitlicher Ablaufplan der FAB-Studie (Messzeitpunkte S2-T5)

Die Abbildung zeigt den Prozess ab dem Studieneinschluss (S2) bis zum Ende des Absetzens der Antidepressiva. (in Anlehnung an das FAB-Studienprotokoll)

### 2.3.2 Bestimmung des SSRI-/SSNRI-Blutserumspiegels

Im Rahmen der FAB-Studie werden die SSRI-/SSNRI-Serumkonzentrationen der Teilnehmer:innen bestimmt. Die Blutentnahme erfolgt nach der einwöchigen Eingewöhnungsphase, in der die Teilnehmer:innen ihre Medikation noch in der gewohnten Dosierung, lediglich in einer veränderten Darreichungsform und äußeren Erscheinung einnehmen. Die Blutentnahme wird morgens vor der Einnahme des Antidepressivums oder abends mit einem zeitlichen Abstand von mindestens 6 Stunden zur letzten Einnahme durch geschultes Personal am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf durchgeführt. Das entnommene Blut wird in der Toxikologie des Instituts für Rechtsmedizin untersucht. Die Analyse der Psychopharmaka im Blutserum basiert auf einer speziellen Labormethode. Nach einer Denaturierung der Serumprobe durch Zugabe von Acetonitril, werden die Inhaltsstoffe des Acetonitril-/Wasser-Gemisches mittels Flüssigkeitschromatographie aufgetrennt. Die Detektion der Analyten erfolgt mit einer Tandemmassenspektrometrie (LC/MS-MS) unter Anwendung des Multiple Reaction

Monitoring (MRM)-Modus und garantiert eine hohe Spezifität und Sensitivität des Ergebnisses mit Nachweisgrenzen von bis zu 20 pg/ml (Güssregen, 2019). Mit Hilfe der Software „Target-Lynx“ erfolgt die Datenauswertung in Form einer Quantifizierung des Flächenverhältnisses Area Analyt-MRM/Area Internal Standard-MRM.

### **2.3.3 Primärer Endpunkt: Discontinuation Emergent Signs and Symptoms Scale (DESS)**

Primärer Endpunkt dieser Untersuchung ist die Absetzsymptomatik, die anhand einer modifizierten Version des DESS-Fragebogens innerhalb der wöchentlichen Studienvisiten während der Absetzphase (T1-T5) erhoben wurde. Im Anhang befindet sich die in der FAB-Studie eingesetzte Form des Fragebogens.

Rosenbaum et al. (1998) entwickelten auf der Grundlage vorheriger Absetzstudien einen 43-Item Fragebogen mit jeweils einer Bewertungsskala von 0 (nicht vorhanden) bis 3 (stark), welche sich auf die Intensität der Absetzsymptome in der vergangenen Woche bezieht. Der Range für den Summenscore liegt bei 0-129 Punkten, wobei ein höherer Wert für eine stärker ausgeprägte Symptomatik spricht. Die Teilnehmer:innen werden sowohl zu möglichen psychischen Absetzsymptomen wie Stimmungsschwankungen, Schlafstörungen und Angstzuständen als auch zu somatischen Symptomen, z.B. Kopfschmerzen, Übelkeit und Schwindel befragt. Dabei ist jeweils die Intensität der Beeinträchtigung zu definieren (Rosenbaum et al., 1998).

Der DESS hat sich in der klinischen Praxis als hilfreiches Messinstrument zur Erfassung von Antidepressiva-Absetzsymptomen etabliert (Bhat and Kennedy, 2017). Der Fragebogen kann sowohl während des Absetzprozesses eingesetzt werden als auch in Fällen von Non-Compliance, d.h. bei Nichteinhaltung der Therapie durch die Patient:innen (Cubala et al., 2013).

### **2.3.4 Sekundärer Endpunkt: Generic rating scale for treatment effects (GEEE<sub>act</sub>)**

Der GEEE<sub>act</sub>-Fragebogen (Rief et al., 2021) ist ein weiteres Messinstrument, das in der FAB-Studie in angepasster Form Anwendung findet (siehe Anhang). Er besteht

aus den 3 Evaluierungskriterien: Verbesserung des Befindens, Verschlechterung des Befindens und Ausmaß an Nebenwirkungen. Jedes Item ist anhand einer numerischen Ratingskala zu beurteilen, welche jeweils elf Antwortmöglichkeiten (0-10) zur Auswahl stellt. Die drei Beurteilungskriterien sind einzeln auszuwerten. Ein hoher Score für das erste Item, spricht für eine Verbesserung des Befindens z.B. durch weniger Nebenwirkungen. Für das zweite Item bedeutet ein hoher Score eine Verschlechterung des Befindens z.B. durch Zunahme depressiver Symptome und für das dritte Item geht ein hoher Score mit einem höheren Ausmaß an Nebenwirkungen einher.

Zum Zeitpunkt T1 bezieht sich der GEEE<sub>act</sub> auf die Erfahrungen der Teilnehmer:innen in der Run-In-Woche. Dabei geht es um Auswirkungen auf das Befinden und wahrgenommene Nebenwirkungen durch das veränderte Aussehen des Antidepressivums mit identischem Wirkstoff und gleicher Dosierung.

Zu den Messzeitpunkten T2-T5 beurteilen die Teilnehmer:innen mittels GEEE<sub>act</sub>-Fragebogen die jeweils vergangene Woche hinsichtlich ihres Befindens und der unerwünschten Wirkungen im Absetzprozess.

### **2.3.5 Potenzielle Einflussfaktoren auf die Absetzsymptomatik**

Laut den Studien von Zwiebel und Viguera (2022) und Lincoln et al. (2021) können ein jüngeres Alter der Patient:innen, eine längere Einnahmedauer, eine höhere Dosierung sowie negative Absetzerfahrungen in der Vorgeschichte zu einer stärkeren Ausprägung der Absetzsymptomatik führen, wohingegen sich Entspannung und Selbstfürsorge positiv auswirken. Demzufolge werden der Einfluss von Alter, Einnahmedauer, vorausgegangener Dosierung und früheren Absetzerfahrungen auf die Absetzsymptomatik explorativ untersucht. Angaben zum Alter der Patient:innen (in Jahren) werden zu den Zeitpunkten S1 und T0 gemacht. Sowohl die Einnahmedauer (in Jahren/Monaten) als auch die Dosierung des Antidepressivums werden im Rahmen des klinischen Interviews zum Messzeitpunkt S2 ermittelt. Vorerfahrungen mit dem Absetzen von Antidepressiva, geben die Teilnehmer:innen zum Zeitpunkt T0 im GEEE<sub>pre</sub>-Fragebogen (Rief et al., 2021) an. Der wahrgenommene Stress der Teilnehmer:innen im Vormonat der Studie, als Ursache innerer Anspannung, wird mithilfe des PSS-10-Scores (Klein et al., 2016)

erhoben. Auf die beiden zur Erhebung des Vorbefindens eingesetzten Messinstrumente, den GEEE<sub>pre</sub>-Fragebogen sowie die PSS-10-Scale, wird im Folgenden genauer eingegangen.

#### **2.3.5.1 Generic rating scale for previous treatment experiences (GEEE<sub>pre</sub>)**

Wie bereits erwähnt, werden die Teilnehmer:innen zum Zeitpunkt T0 mithilfe des GEEE<sub>pre</sub>-Fragebogens (Rief et al., 2021) zu früheren Erfahrungen mit dem Absetzen von Antidepressiva befragt. Dabei sind sowohl Absetzversuche als auch ein vollständiges oder erfolgreiches Absetzen und der Absetzprozess von Relevanz. Diesbezügliche Erfahrungen sind im Zusatzfragebogen des GEEE<sub>pre</sub> anhand von 3 Bewertungskriterien mit jeweils einer Skala von 0 bis 10 zu evaluieren. Es wird ermittelt, wie viel Verbesserung bzw. Verschlechterung des Befindens die Teilnehmer:innen insgesamt durch den letzten Absetzprozess erfahren haben und in welchem Ausmaß Nebenwirkungen wahrgenommen wurden.

In dieser Untersuchung werden nur die Angaben zu den Nebenwirkungen im letzten Absetzprozess berücksichtigt. Dabei spricht ein hoher Score auf der Skala (0-10) für ein stärkeres Ausmaß an Absetzsymptomen im vergangenen Absetzprozess. Der Fragebogen ist im Anhang zu finden.

#### **2.3.5.2 Perceived-Stress-Scale (PSS-10)**

Zum Messzeitpunkt T0 kommt außerdem der PSS-10-Fragebogen (Klein et al., 2016) als Erhebungsinstrument zum Einsatz. Dieser untersucht den wahrgenommenen Stress der Teilnehmer:innen im vergangenen Monat. Er besteht aus 10 Items mit jeweils fünf Antwortmöglichkeiten: nie, fast nie, manchmal, ziemlich oft, sehr oft. Die Gesamtpunktzahl liegt zwischen 0 und 40 Punkten. Je höher die Punktezahl, umso höher das Stressempfinden in dem der Studie vorausgehenden Monat. Der Fragebogen befindet sich im Anhang.

### **2.4 Daten- und Sicherheitsmonitoring**

Für die Durchführung der FAB-Studie wurden einige Sicherheitsmaßnahmen ergriffen, welche in den folgenden Abschnitten beschrieben sind.

### **2.4.1 Versicherungsschutz**

Für die Teilnehmer:innen besteht eine Wegeversicherung. Es handelt sich um eine SV-Unfallversicherung nach den allgemeinen Bedingungen der SVAUB 2017. Diese tritt für Unfälle ein, die auf den direkten An- und Abfahrtswegen zu und von der FAB-Studie entstehen. Zudem besteht eine Betriebshaftpflicht-Versicherung des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf im Rahmen der Verschuldenshaftung.

### **2.4.2 Datenschutz**

Die im Rahmen der Studie erhobenen persönlichen Daten unterliegen der Schweigepflicht und den datenschutzgesetzlichen Bestimmungen. Diese werden pseudonymisiert gespeichert und sind ausschließlich für die Studienleitung und für, von dieser dazu autorisierte Personen zugänglich. Die Auswertung und Nutzung der Daten erfolgt zuerst in pseudonymisierter, nach Studienabschluss in anonymisierter Form. Die anonymisierten Daten werden für die Dauer von 10 Jahren in Papierform und auf Datenträgern am Institut für systemische Neurowissenschaften des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf aufbewahrt. Die Daten in Papierform werden nach diesem Zeitraum vernichtet. Die Veröffentlichung der Studienergebnisse erfolgt ausschließlich in anonymisierter Form.

Die Blutproben zur Bestimmung der SSRI-/SSNRI-Blutserumspiegel werden pseudonymisiert am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf ausgewertet.

Die Teilnehmer:innen haben das Recht, über die von ihnen erhobenen personenbezogenen Daten Auskunft zu verlangen. Ab dem Zeitpunkt der Anonymisierung ist jedoch keine Auskunft mehr möglich, da die Daten den Einzelpersonen nicht mehr zugeordnet werden können. Im Falle des Widerrufs der Einwilligungserklärung vor der Anonymisierung werden die Daten vollständig gelöscht.

Dieses Forschungsvorhaben ist durch die zuständige Ethik-Kommission ethisch und fachrechtlich beraten worden. Zudem wird die FAB-Studie von einem unabhängigen Datenüberwachungskomitee (DSMB) beraten und überprüft. Diesem werden unerwünschte Ereignisse, Studienausschlüsse aufgrund von unerwünschten Ereignissen sowie Todesfälle umgehend gemeldet. Neben der

Gewährleistung der Sicherheit der Patient:innen, trifft das DSMB Entscheidungen bezüglich der Weiterführung, Veränderung oder zum Abbruch der Studie.

### **2.4.3 Safety-Protokoll**

Die Teilnehmer:innen werden im Studienzeitraum intensiv ärztlich und psychologisch im Rahmen der wöchentlichen Studienvisiten vor Ort begleitet. Hierfür wird ein engmaschiges Safety-Protokoll, welches sich im Anhang befindet, genutzt. Die gemäß dem Safety-Protokoll zu überwachenden Parameter sind: depressive Symptomatik, Suizidalität, aktuelles Befinden mit Bezug zum Absetzen, unerwünschte Ereignisse sowie der klinische Eindruck. Diese werden anhand von Messinstrumenten wie beispielsweise dem BDI-II, dem MADRS+, dem SCID-5 und dem GEEE<sub>act</sub>-Fragebogen evaluiert (Hautzinger et al., 2006, Montgomery et al., 1985, Rief et al., 2021, First et al., 2016). Unerwünschte Ereignisse werden gemäß den Vorgaben des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) innerhalb der Studienvisiten erhoben ((BfArM), 2023). Der klinische Eindruck orientiert sich am psychopathologischen Befund und wird vom FAB-Team in den wöchentlichen Studienvisiten bewertet. Die Ergebnisse aus den einzelnen Messinstrumenten fließen in das Safety-Protokoll ein und geben so einen Rückschluss auf die Sicherheit der Teilnehmer:innen. Je nachdem, ob die Kriterien „leicht“ (Stufe 1), „mittelgradig“ (Stufe 2) oder „schwer“ (Stufe 3) ausgeprägt sind, folgen Maßnahmen wie ein intensives Monitoring mit Sondervisiten, eine Berichterstattung an das DSMB bis hin zum sofortigen Studienausschluss und der Initiierung einer psychiatrischen Behandlung.

## **2.5 Statistische Auswertung**

Die pseudonymisierten Daten wurden erfasst und mit der Software SPSS für Mac OS X (IBM SPSS Statistics, Version 27) statistisch ausgewertet.

Zunächst wurden im Rahmen der deskriptiven Statistik die Daten der Teilnehmer:innen, insbesondere das Alter (in Jahren), die Einnahmedauer des Antidepressivums (in Monaten) sowie der PSS-10-Score ausgewertet (Tab. 7). Außerdem wurde die Häufigkeit einer einfachen oder rezidivierenden Depression untersucht. Auch der Anteil an Teilnehmer:innen, die bereits einen Absetzversuch

durchgeführt hatten, wurde bestimmt. In dieser Teilpopulation wurde das Ausmaß der damaligen Nebenwirkungen betrachtet. Außerdem wurde die Begleitmedikation der Teilnehmer:innen auf mögliche Wechselwirkungen mit dem Antidepressivum unter Einbeziehung aktueller Forschungsergebnisse untersucht.

Die Analysen am Kollektiv hatten primär zum Ziel, einen potenziellen Zusammenhang zwischen der Serumkonzentration der einzelnen Antidepressiva zum Zeitpunkt T1 und der Ausprägung von Absetzsymptomen innerhalb der Absetzphase zu erkennen.

Um die Schwere der Absetzsymptomatik im Rahmen der FAB-Studie zu charakterisieren, wurde aus den Antworten im DESS-Fragebogen jeweils für die fünf Untersuchungszeitpunkte T1-T5 der DESS-Score für jede/n Teilnehmer/in berechnet. Dieser entspricht dem Summenscore aus den Einzelantworten für die 43 Items. Aus den DESS-Scores aller Teilnehmer:innen wurden pro Untersuchungszeitpunkt die Summe ( $\Sigma$ ), der Mittelwert ( $M$ ) sowie die Standardabweichung ( $SD$ ) ermittelt (Tab. 9). Außerdem wurden Subgruppenanalysen durchgeführt. Dabei wurden die Teilnehmer:innen abhängig von der Höhe ihres Blutserumspiegels in vier Gruppen unterteilt. Für jedes Antidepressivum findet sich in der Literatur ein spezifischer therapeutischer Bereich für den Blutserumspiegel (Grunder et al., 2014). Jedoch existieren bisher keine wissenschaftlich belegten Methoden, um den therapeutischen Bereich von SSRI und SSNRI zu klassifizieren. Aus diesem Grund wurden für diese medizinische Doktorarbeit die therapeutischen Referenzbereiche der einzelnen Antidepressiva in drei homogene Tertiale untergliedert. Daraus ergeben sich ein unteres, ein mittleres und ein oberes Level. Die Teilnehmer:innen wurden entsprechend ihrer Serumkonzentration in die vier Subgruppen eingeteilt: Blutserumspiegel unterhalb (außerhalb) des therapeutischen Bereichs (Gruppe A), im unteren (Gruppe B), mittleren (Gruppe C) oder oberen (Gruppe D) Tertial des Referenzbereichs. Die Einteilung des therapeutischen Bereichs in homogene Tertiale wird in der nachfolgenden Tabelle 6 veranschaulicht.

**Tabelle 6:** Einteilung der therapeutischen Referenzbereiche der untersuchten Antidepressiva in homogene Tertiale (unteres, mittleres, oberes Level)  
(Angaben der Blutserumspiegel in Mikrogramm/Liter ( $\mu\text{g/l}$ ); therapeutische Bereiche in Anlehnung an Grunder et al., 2014)

<b>Wirkstoff</b>	<b>Therapeutischer Bereich (µg/l)</b>	<b>Unteres Level (µg/l)</b>	<b>Mittleres Level (µg/l)</b>	<b>Oberes Level (µg/l)</b>
<b>Sertralin</b>	10 - 150	10 - 56	57 - 103	104 - 150
<b>Citalopram</b>	50 - 110	50 - 69	70 - 89	90 - 110
<b>Escitalopram</b>	15 - 80	15 - 36	37 - 58	59 - 80
<b>Venlafaxin plus O-Desmethyl-Venlafaxin</b>	100 - 400	100 - 199	200 - 299	300 - 400
<b>Paroxetin</b>	20 - 65	20 - 34	35 - 49	50 - 65

Innerhalb der vier Subgruppen wurden der Mittelwert ( $M$ ) und die Standardabweichung ( $SD$ ) des DESS-Scores zu den Messzeitpunkten T1-T5 bestimmt und graphisch in Form von Liniendiagrammen dargestellt (Abb. 8). Außerdem wurden Plots der Einzelwerte der 38 Teilnehmer:innen erstellt, um den individuellen Verlauf der DESS-Scores über die Messzeitpunkte T1-T5 abzubilden (Abb. 9-12). Durch die visuelle Analyse der Verläufe der Liniendiagramme konnten Trends interpretiert werden.

Mithilfe einer linearen Regressionsanalyse sollte der Zusammenhang zwischen dem Blutserumspiegel und der Absetzsymptomatik statistisch überprüft werden. Die Nullhypothese  $H_0$  besagt, dass kein linearer Zusammenhang zwischen dem Blutserumspiegel und der Absetzsymptomatik besteht. Aufgrund der unterschiedlichen therapeutischen Bereiche der verschiedenen Antidepressiva wurde der zum Zeitpunkt T1 gemessene Wert des Blutserumspiegels standardisiert, um eine intervallskalierte Variable zu bilden. Für die einzelnen Teilnehmer:innen wurde der Z-Score des Blutserumspiegels berechnet und dieser als unabhängige Variable in der Regressionsanalyse verwendet. Die abhängige Variable bildet der individuelle Mittelwert ( $M$ ) der DESS-Scores T2 bis T5. Durch ein lineares Modell soll der Zusammenhang zwischen der abhängigen Variable und der unabhängigen Variable modelliert werden. Die Ergebnisse der Analyse sind in Form eines Streudiagramms in Abbildung 17 dargestellt.

Der GEEE<sub>act</sub>-Fragebogen dient zur Bestimmung des sekundären Endpunktes. Die Mittelwerte der Scores des gesamten Teilnehmer:innenkollektivs für die drei Items

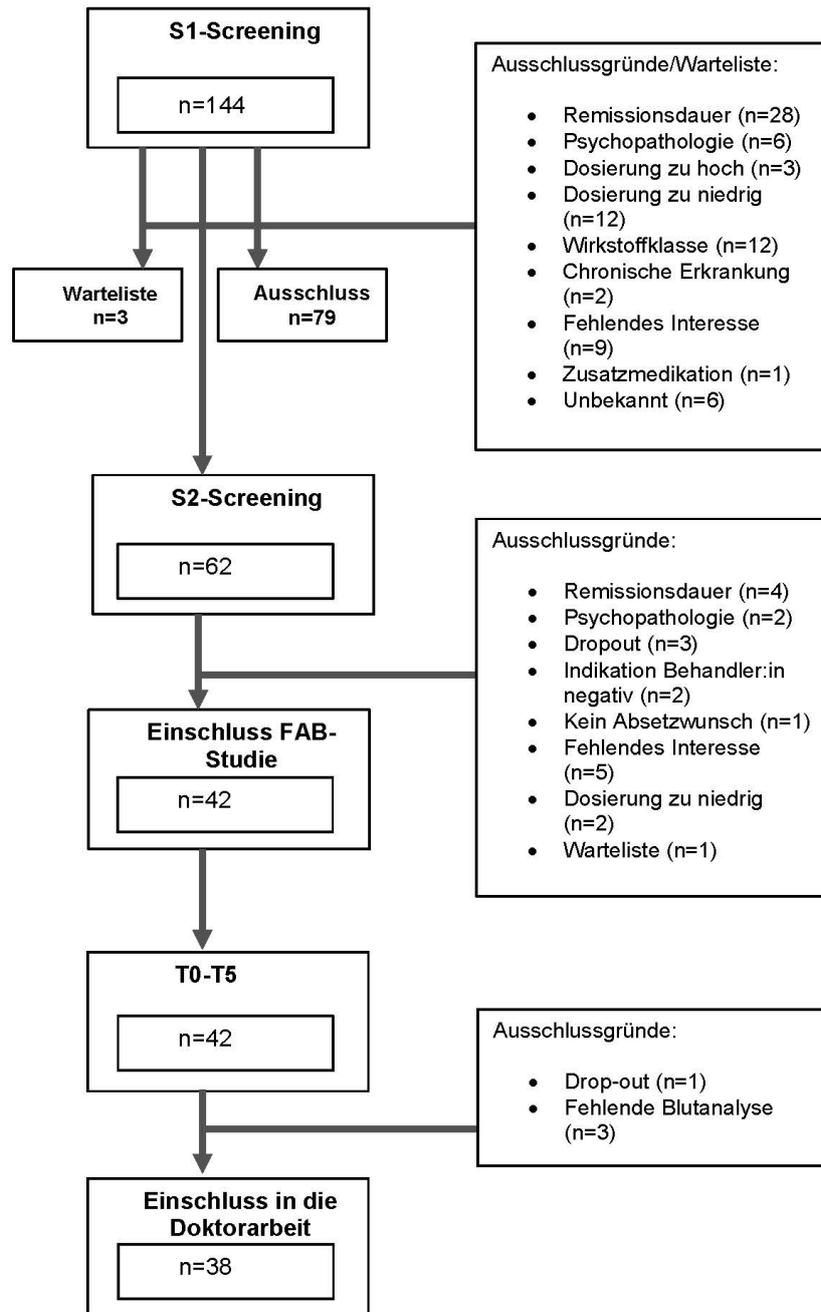
Verbesserung des Befindens, Verschlechterung des Befindens und Ausmaß an Nebenwirkungen wurden deskriptiv beschrieben und diskutiert. Anschließend wurde auch für den GEEE<sub>act</sub> eine Subgruppenanalyse (Gruppe A-D) durchgeführt. Hierfür wurde jedes Item im Einzelnen betrachtet. Innerhalb der Subgruppen wurden die Mittelwerte (*M*) und Standardabweichungen (*SD*) der Scores zu den Messzeitpunkten T1-T5 berechnet (Tab. 11-13). Die Werte wurden im Anschluss graphisch in Form von Liniendiagrammen dargestellt (Abb. 14-16).

### **3. Ergebnisse**

Im Folgenden werden die Ergebnisse der inter- sowie intraindividuellen Analyse dargestellt.

#### **3.1 Demographische und klinische Daten der Teilnehmer:innen**

Die folgende Abbildung 4 zeigt den Stand der Rekrutierung von Teilnehmer:innen in die FAB-Studie bis zum 23.09.2023. Bis zu diesem Zeitpunkt haben in der FAB-Studie  $N=42$  Personen den primären und sekundären Endpunkt der Untersuchung abgeschlossen und das Antidepressivum vollständig abgesetzt. Von dieser Stichprobe wurden  $N=38$  Personen in die Analyse dieser Arbeit eingeschlossen. Ausgeschlossen wurden für diese Untersuchung ein Dropout ( $N=1$ ) und Teilnehmer:innen mit fehlenden Daten zur Blutserumspiegelbestimmung ( $N=3$ ). In Abbildung 4 sind die Ergebnisse der Rekrutierung in einem Flowchart dargestellt.



**Abbildung 4:** Flowchart zur Rekrutierung von Teilnehmer:innen in die FAB-Studie bis zum 23.09.2022

(S1-Screening=Telefonisches Prescreening zur Abklärung der Einschlusskriterien;  
S2-Screening=1. Studienvisite mit Interview und Einwilligungserklärung;  
T0-T5=Wöchentliche klinische Interviews (Run-In-Woche+Absetzprozess); n=Anzahl an Teilnehmer:innen)

Die untersuchten Daten stammen von 38 Studienteilnehmer:innen, wovon 12 männlich und 26 weiblich sind. Folgende Tabelle 7 gibt einen Überblick zum Alter

(in Jahren), zur Einnahmedauer des Antidepressivums (in Monaten) sowie zum PSS-10-Score. Die maximale Punktezahl im PSS-10-Score beträgt 40.

**Tabelle 7:** Demographische und klinische Daten der Teilnehmer:innen

(*Min.*=Minimum; *Max.*=Maximum; *M*=Mittelwert; *SD*=Standardabweichung; PSS-10=Perceived-Stress-Scale)

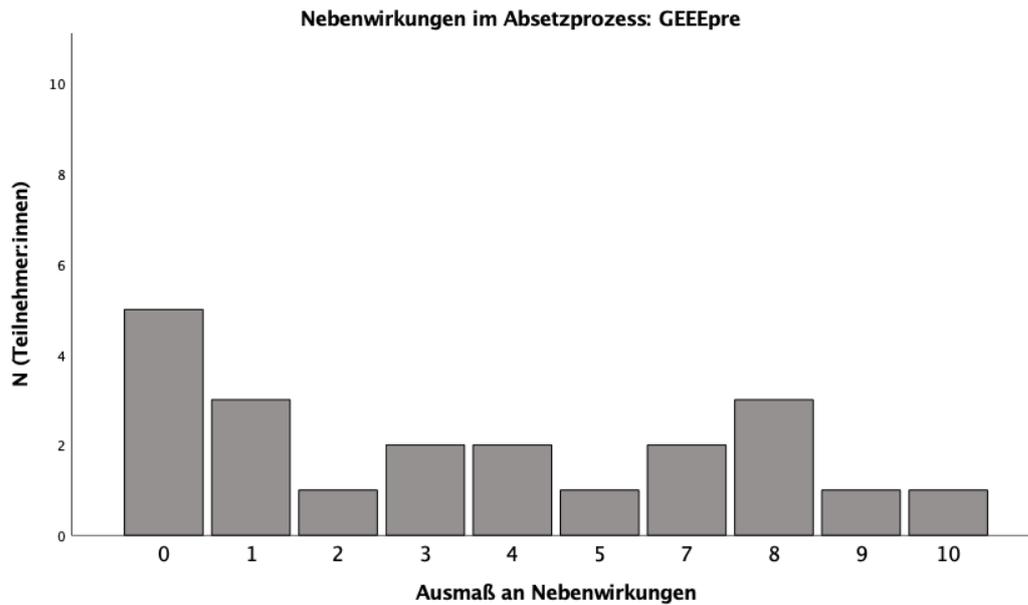
**Teilnehmer:innenkollektiv, N=38**

	<i>Spannweite</i>	<i>Min.</i>	<i>Max.</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>
<b>Alter (Jahre)</b>	53	20	73	45,58	15,49
<b>Einnahmedauer (Monate)</b>	257	7	264	83,37	78,93
<b>PSS-10-Score</b>	19	10	29	20,45	3,91

Bei der Hälfte der Teilnehmer:innen (N=19) besteht zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses (S2) eine einfache Depression, bei den anderen 19 Teilnehmer:innen wurde anhand des SCID-5-Fragebogens eine rezidivierende Episode diagnostiziert. 21 Teilnehmer:innen (55,26 %) hatten in der Vergangenheit bereits versucht, ihr Antidepressivum abzusetzen. Das Ausmaß an Nebenwirkungen durch den vorherigen Absetzprozess, welches in diesem Kollektiv angegeben wurde, ist in Abbildung 5 dargestellt. Der Mittelwert des Scores liegt bei 3,86 die Standardabweichung beträgt 3,38.

**Abbildung 5:** Ausmaß an Nebenwirkungen im vorherigen Absetzprozess anhand des GEEE<sub>pre</sub>-Fragebogens

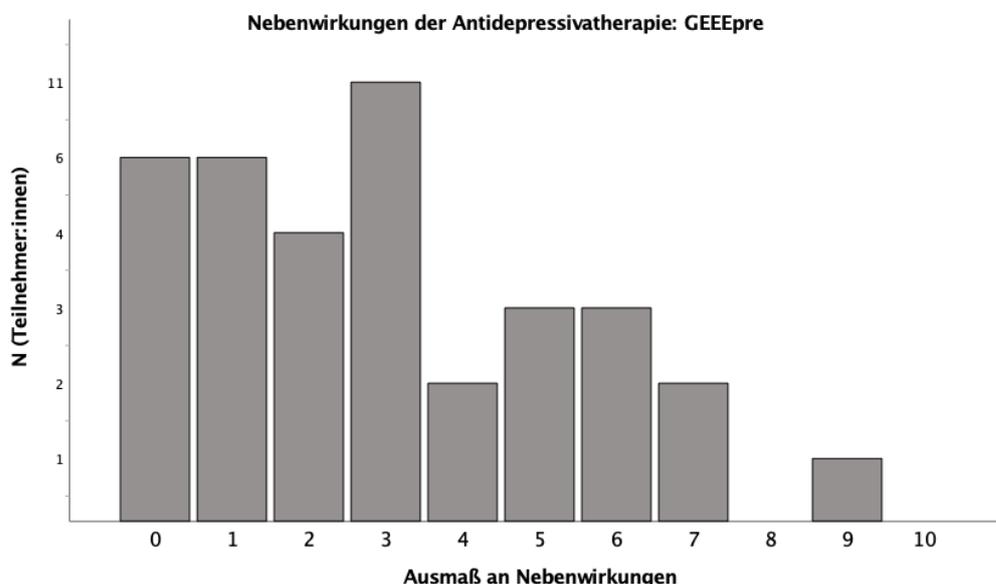
(N (Anzahl an Teilnehmer:innen)=21; GEEE<sub>pre</sub>=Generic rating scale for previous treatment experiences)



Des Weiteren wurden die Teilnehmer:innen zum Zeitpunkt T0 mithilfe des GEEE<sub>pre</sub>-Fragebogens (Rief et al., 2021) zu ihren Erfahrungen mit Nebenwirkungen unter der Antidepressivatherapie gescreent. Sie sollten das Ausmaß auf einer Skala von 0 (keine Nebenwirkungen) bis 10 (größte vorstellbare Nebenwirkungen) angeben. Das nachfolgende Diagramm (Abb. 6) zeigt die Verteilung des Ausmaßes an Nebenwirkungen unter den Befragten. Der Mittelwert des Scores liegt bei 2,92, die Standardabweichung beträgt 2,24.

**Abbildung 6:** Ausmaß an Nebenwirkungen unter der Therapie mit Antidepressiva im Studienkollektiv anhand des GEEE<sub>pre</sub>-Fragebogens

(N (Anzahl an Teilnehmer:innen)=38; GEEE<sub>pre</sub>= Generic rating scale for previous treatment experiences)



Die Teilnehmer:innen wurden im Rahmen des Interviews zum Messzeitpunkt T0 zur Einnahme weiterer Medikamente befragt. Durch Arzneimittelinteraktionen kann es zu Veränderungen in der Wirkung der Antidepressiva kommen (Bundesärztekammer (BÄK), 2022). Innerhalb des untersuchten Studienkollektivs wurden Promethazin, L-Thyroxin, Pantoprazol, Ramipril, Rosuvastatin, Vitamin D, das Kombinationspräparat zur Hormonersatztherapie Lafamme® sowie das Dosieraerosol Foster® neben den Antidepressiva verabreicht. Die Indikationen dieser Arzneimittel werden im Folgenden genannt: Promethazin zeigt Nutzen bei der Behandlung von innerer Unruhe, Allergien, Reisekrankheit sowie von Übelkeit und Erbrechen (Southard and Al Khalili, 2023). L-Thyroxin wird bei Hypothyreose als Standardmedikation verwendet (Bauer and Whybrow, 2021). Der Protonenpumpeninhibitor Pantoprazol blockiert die Sekretion von Magensäure und wird zur Therapie akuter gastro-duodenaler Ulzera und der Refluxösophagitis empfohlen (de Luca, 1997). Der ACE-Hemmer Ramipril wird zur Blutdrucksenkung verabreicht (Meisel et al., 1994). Rosuvastatin ist ein bekannter Cholesterinsenker, welcher zur primären und sekundären Prävention gegen kardiovaskuläre Erkrankungen eingesetzt wird (Cortese et al., 2016). Vitamin D kann zur Prävention gegen Osteoporose verschrieben werden (Weaver et al., 2016). Das Kombinationspräparat zur Hormonersatztherapie, Lafamme®, kann zu einer Linderung von Wechseljahresbeschwerden führen (Rouskova et al., 2015). Das Dosieraerosol Foster® wird zur Therapie von Asthma bronchiale verabreicht (Einecke, 2019).

### **3.2 SSRI-/SSNRI-Blutserumspiegel**

Insgesamt wurden 38 Serumkonzentrationen von fünf verschiedenen Antidepressiva untersucht: Sertralin, Citalopram, Escitalopram, Venlafaxin und Paroxetin. Aufgrund der geringen Fallzahlen wurden Duloxetin und Mirtazapin nicht in der Untersuchung berücksichtigt.

Die Serumspiegel von 11 Teilnehmer:innen lagen zum Zeitpunkt der Blutentnahme unter und somit außerhalb des therapeutischen Bereichs des jeweiligen Antidepressivums. Die weiteren 27 Teilnehmer:innen hatten einen Blutserumspiegel innerhalb des therapeutischen Bereichs.

Die Teilnehmer:innen wurden, wie bereits beschrieben, abhängig von der Höhe ihres Blutserumspiegels in die Subgruppen A-D eingeteilt und ihre Daten innerhalb dieser analysiert. Der Blutserumspiegel der 11 Teilnehmer:innen aus Gruppe A lag unterhalb des therapeutischen Bereichs. 17 der Teilnehmer:innen hatten einen Blutserumspiegel im unteren Level (Gruppe B), 6 im mittleren Level (Gruppe C) und 4 Teilnehmer:innen im oberen Level (Gruppe D) des therapeutischen Bereichs. Die demografischen und medizinischen Daten sowie die Ergebnisse des PSS-10-Scores sind in der folgenden Tabelle 8 nach Subgruppen aufgelistet.

**Tabelle 8:** Demografische und klinische Daten der Teilnehmer:innen in den Subgruppen

Gruppe A=Blutserumspiegel unterhalb des therapeutischen Bereichs; Gruppe B=unteres Level, Gruppe C=mittleres Level, Gruppe D=oberes Level innerhalb des therapeutischen Bereichs

(M=Männlich; W=Weiblich; M=Mittelwert; SD=Standardabweichung; N=Anzahl an Teilnehmer:innen)

		Gruppe A (N=11)	Gruppe B (N=17)	Gruppe C (N=6)	Gruppe D (N=4)
<b>Alter in Jahren</b> <i>M (SD)</i>		46,67 (16,12)	43,29 (15,18)	45,17 (80,06)	51 (15,08)
<b>Geschlecht (N)</b>	<b>M</b>	5	5	1	1
	<b>W</b>	6	12	5	3
<b>Einnahmedauer in Monaten</b> <i>M (SD)</i>		68,73 (80,41)	80,18 (76,58)	120,17 (220,12)	82 (69,42)
<b>PSS-10-Score</b> <i>M (SD)</i>		20,91 (3,62)	19,47 (4,06)	21,17 (37,20)	22,25 (2,17)
<b>Antidepressivum</b> <b>Präparat (Dosierung, N)</b>		Sertralin (50 mg, N=2)  Citalopram (20 mg, N=4)  Escitalopram (15 mg, N=2; 10 mg, N=2)  Venlafaxin (75 mg, N=1)	Sertralin (150 mg, N=2; 100 mg, N=4; 50 mg, N=6)  Citalopram (30 mg, N=1; 20 mg, N=1)  Escitalopram (10 mg, N=1)  Paroxetin (20	Sertralin (100 mg, N=1)  Venlafaxin (150 mg, N=5)	Citalopram (40mg, N=1)  Venlafaxin (150 mg, N=2)  Paroxetin (30 mg, N=1)

		mg, N=1)	
		Venlaf axin (75 mg, N=1)	

### 3.3 Primärer Endpunkt (DESS-Score): Absetzsymptome

Die Absetzsymptome wurden während der 4-wöchigen Absetzphase (T1-T5) mithilfe des DESS-Fragebogens (Rosenbaum et al., 1998) erhoben. In der Auswertung wurden die 43 Standarditems entsprechend der Version von Rosenbaum et al. (1998) berücksichtigt. Jede Frage ermöglicht 4 Antworten, von 0 (nicht vorhanden) bis 3 (stark), die Ausprägung der Absetzerscheinungen beschreibend. Der Range des Summenscores (im Folgenden als DESS-Score bezeichnet) liegt bei 0-129 Punkten pro Messzeitpunkt und Teilnehmer:in.

**Tabelle 9:** DESS-Score des Studienkollektivs gemessen im Absetzprozess T1-T5

(*Min.*=Minimum; *Max.*=Maximum;  $\Sigma$ =Summe aller Teilnehmer:innen; *M*=Mittelwert; *SD*=Standardabweichung; DESS=Discontinuation Emergent Signs and Symptoms Scale; T1=Ende der Run-In-Woche (Baseline); T2-T5=Messzeitpunkte im Absetzprozess)

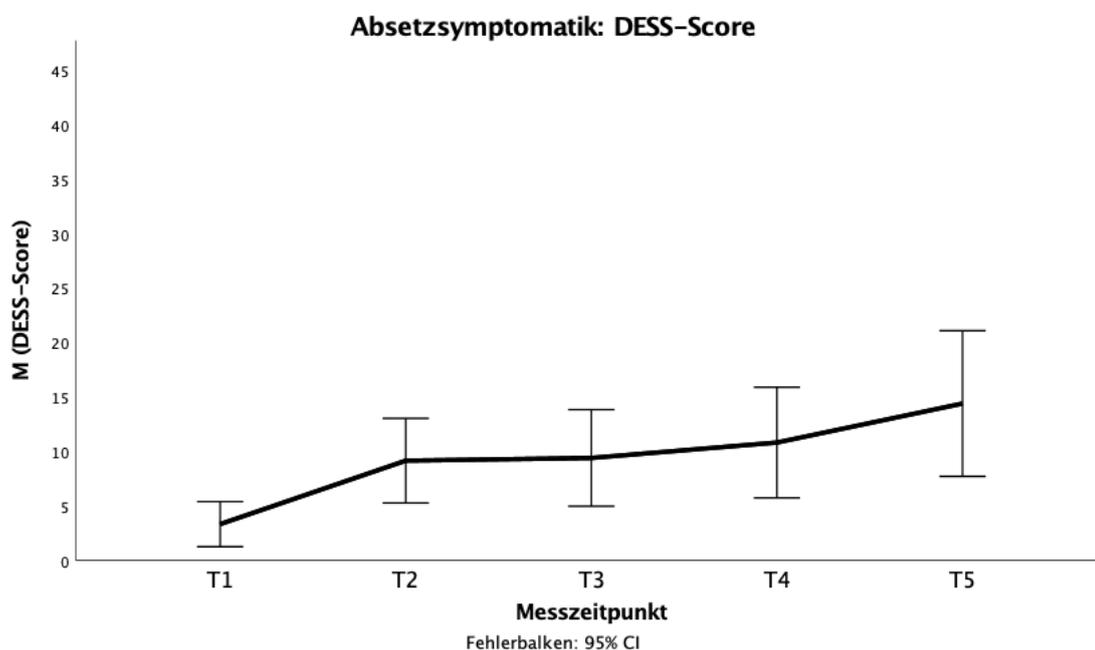
#### **DESS-Score (T1-T5), N= 38**

	<i>Min.</i>	<i>Max.</i>	$\Sigma$	<i>M</i>	<i>SD</i>
<b>DESS-Score (T1)</b>	0	31	190	5,00	5,99
<b>DESS-Score (T2)</b>	0	29	329	8,66	7,05
<b>DESS-Score (T3)</b>	0	29	330	8,68	7,25
<b>DESS-Score (T4)</b>	0	58	429	11,29	11,58
<b>DESS-Score (T5)</b>	0	39	511	13,45	10,80
<b>DESS-Score M(T2-T5)</b>	0,25	35,50	397,25	10,45	7,8

In Tabelle 9 zeigt sich eine kontinuierliche Zunahme des mittleren DESS-Scores im Verlauf des Absetzprozesses. Der Mittelwert steigt von initial 5,00 auf 13,45 Punkte

am Ende der vierwöchigen Absetzphase. Jedoch steigt auch die Standardabweichung von T1 bis T5 an als Hinweis einer zunehmenden Variabilität und Streuung der Werte zwischen den Teilnehmer:innen. Gemessen am möglichen Maximum des DESS-Scores (129 Punkte), sind die Absetzsymptome über alle Zeitpunkte in einem niedrigen Bereich. Der über das Absetzintervall T2 bis T5 gemittelte DESS-Score der Teilnehmer:innen wurde ebenfalls in die Tabelle mit aufgenommen. Dieser nimmt einen Mittelwert von 10,54 an.

In folgender Abbildung 7 ist die Zunahme des Mittelwertes des DESS-Scores graphisch als Liniendiagramm dargestellt.



**Abbildung 7:** Graphische Darstellung des Mittelwertes des DESS-Scores in Relation zum Messzeitpunkt T1-T5

(DESS=Discontinuation Emergent Signs and Symptoms Scale; M=Mittelwert; T1=Ende der Run-In-Woche (Baseline); T2-T5=Messzeitpunkte im Absetzprozess)

### 3.4 Subgruppenanalyse: DESS-Score

In der folgenden Tabelle 10 werden die Mittelwerte des DESS-Scores, dem primären Endpunkt zur Ermittlung der Absetzsymptome, in den Subgruppen A-D betrachtet. Der Mittelwert des DESS-Scores streut zum Zeitpunkt T1 (DESS-Baselinewert) in einem Bereich zwischen 4,00 und 7,00 Punkten. In Gruppe A ist der Mittelwert mit 7,00 Punkten am höchsten, wohingegen Gruppe D mit 4,00

Punkten den niedrigsten Wert hat. Die Werte von T1 beziehen sich auf die Run-In-Woche, in der die gewohnte Dosierung eingenommen wurde.

Entscheidend für die Evaluierung der Absetzsymptomatik ist die Entwicklung des DESS-Scores von Zeitpunkt T2 bis T5, d.h. während des Absetzprozesses. In Tabelle 10 ist der Mittelwert pro Untersuchungszeitpunkt und Gruppe aufgelistet. Es zeigt sich in jeder Gruppe ein Anstieg der mittleren Werte im Verlauf des Absetzprozesses von T2-T5. Betrachtet man die Gruppen-Mittelwerte von T2-T5, so weist Gruppe A (9,18; SD=0,65) den niedrigsten Wert des DESS-Scores auf, gefolgt von Gruppe B (10,49; SD=2,24) und D (11,44; SD=4,71). In Gruppe C ist der Mittelwert mit 12,04 Punkten (SD=3,09) am höchsten. Die Differenz (T5-T1) ist in Gruppe A mit 2,09 Punkten am niedrigsten, gefolgt von Gruppe B, C und D.

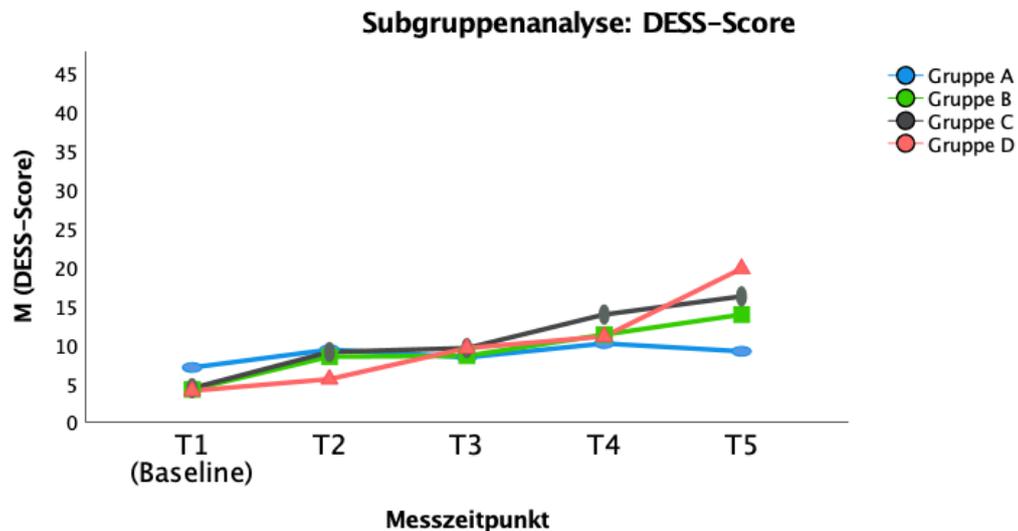
**Tabelle 10:** Mittelwerte des DESS-Scores von T1-T5 innerhalb der Subgruppen A-D

(N=38; M=Mittelwert; SD=Standardabweichung; Δ=Differenz; Range pro Messzeitpunkt=0-129 Punkte; T1=Ende der Run-In-Woche (Baseline); T2-T5=Messzeitpunkte im Absetzprozess; Subgruppeneinteilung anhand des Blutserumspiegels: A=unterhalb des therapeutischen Bereichs; B=unteres Level, C=mittleres Level, D=oberes Level innerhalb des therapeutischen Bereichs)

	<b>Gruppe A (N=11) M (SD)</b>	<b>Gruppe B (N=17) M (SD)</b>	<b>Gruppe C (N=6) M (SD)</b>	<b>Gruppe D (N=4) M (SD)</b>
<b>T1(Baseline)</b>	7,00 (8,92)	4,18 (4,67)	4,33 (3,90)	4,00 (1,22)
<b>T2</b>	9,27 (7,22)	8,41 (7,54)	8,67 (6,16)	5,50 (2,29)
<b>T3</b>	8,27 (7,56)	8,47 (7,20)	9,50 (7,72)	9,50 (4,15)
<b>T4</b>	10,09 (9,30)	11,24 (13,34)	13,83 (11,85)	11,00 (4,58)
<b>T5</b>	9,09 (9,17)	13,82 (8,80)	16,17 (12,40)	19,75 (14,36)
<b>M(T2-T5)</b>	9,18 (0,65)	10,49 (2,24)	12,04 (3,09)	11,44 (4,71)
<b>Δ (T5-T1)</b>	2,09	9,64	11,84	15,75

Im folgenden Liniendiagramm (Abb. 8) ist der Verlauf des mittleren DESS-Scores gruppenspezifisch dargestellt. Die Linien der Gruppe B und C zeigen einen nahezu parallelen Verlauf mit etwas höheren Werten in Gruppe C. In Gruppe A war der Mittelwert des DESS-Scores zum Messzeitpunkt T1 am höchsten. Die Linie dieser Gruppe zeigt im gesamten Messzeitraum nur einen geringen Anstieg und verläuft

ab T3 unterhalb der Vergleichsgruppen. Gruppe D hingegen fällt durch einen deutlichen Anstieg ab dem Messzeitpunkt T2 auf. Insgesamt steigen in allen Gruppen die DESS-Mittelwerte von T1 bis T5 an.

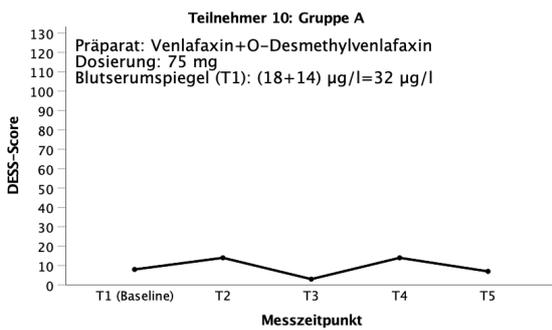
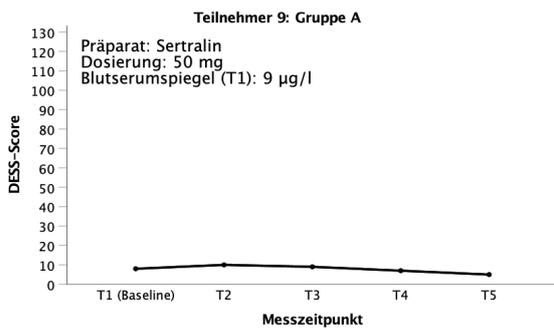
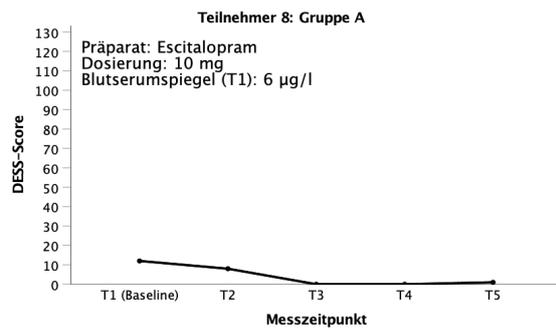
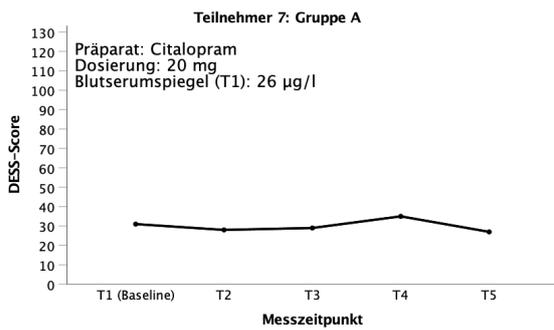
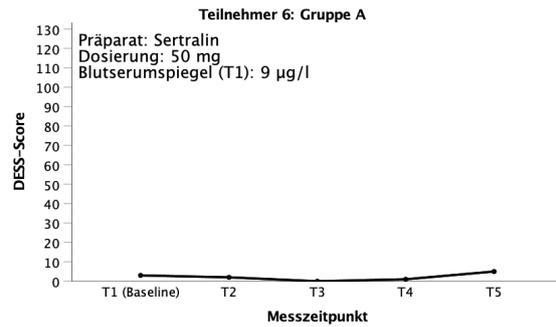
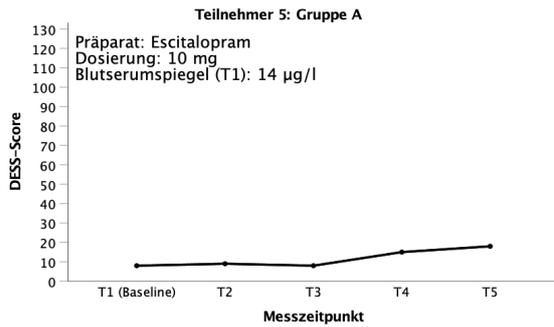
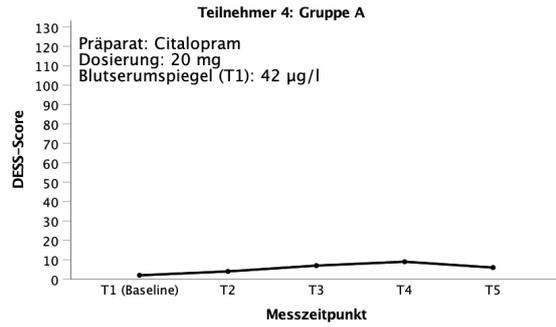
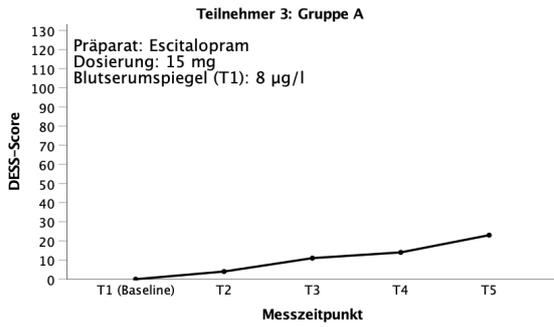
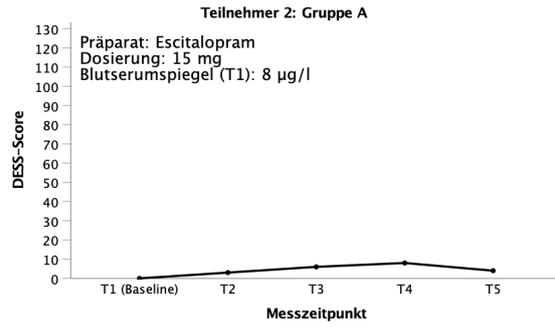
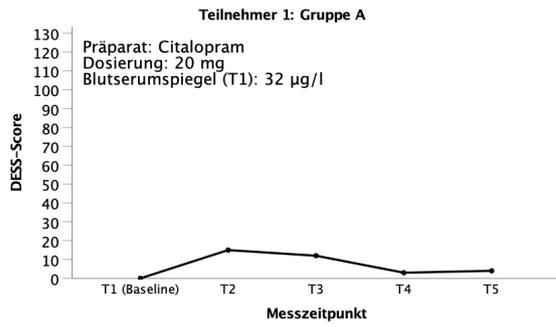


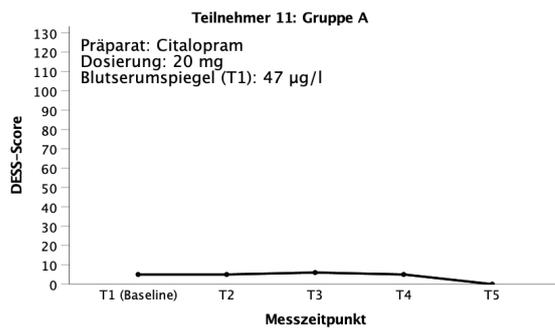
**Abbildung 8:** Graphische Darstellung der Mittelwerte des DESS-Scores innerhalb der vier Subgruppen über den Untersuchungszeitraum T1 bis T5

(DESS=Discontinuation Emergent Signs and Symptoms Scale; *M*=Mittelwert; T1=Ende der Run-In-Woche (Baseline); T2-T5=Messzeitpunkte im Absetzprozess; Subgruppeneinteilung anhand des Blutserumspiegels: A=unterhalb des therapeutischen Bereichs; B=unteres Level, C=mittleres Level, D=oberes Level des therapeutischen Bereichs)

### 3.5 Einzelfallverläufe: DESS-Score

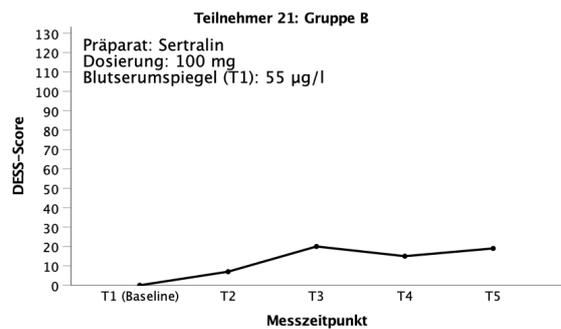
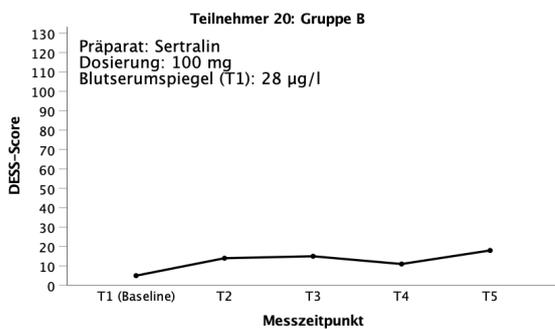
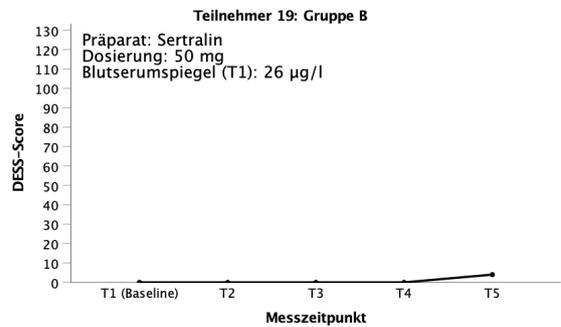
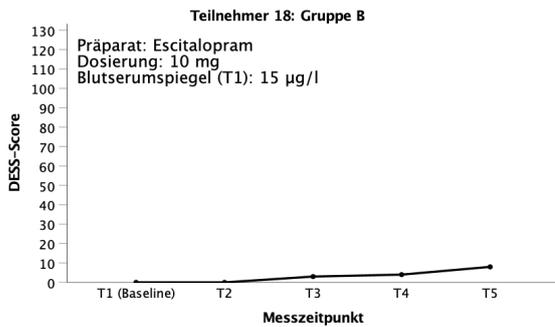
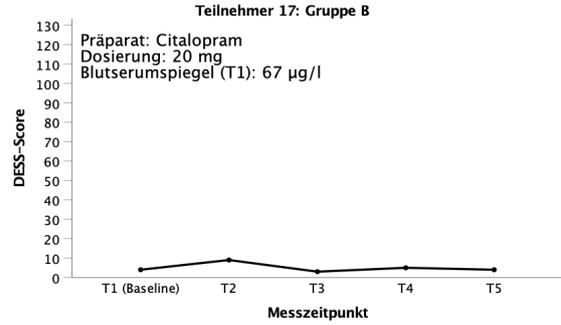
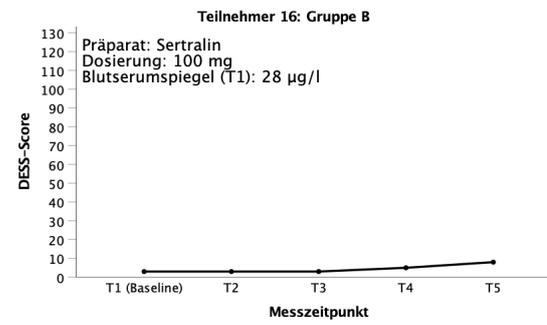
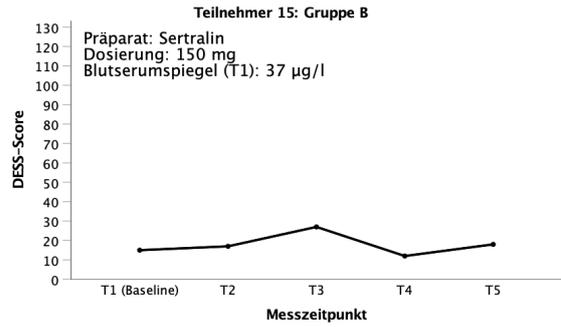
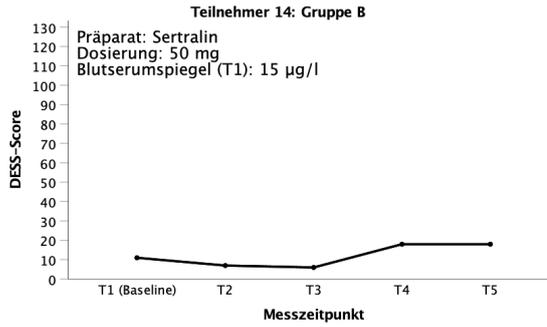
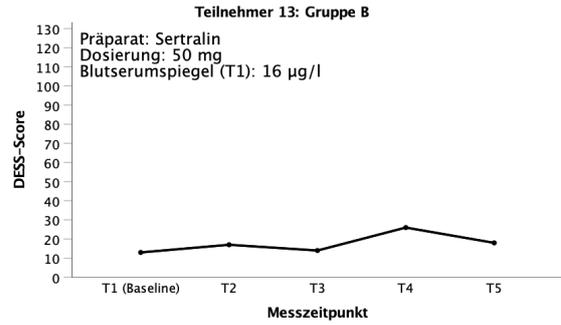
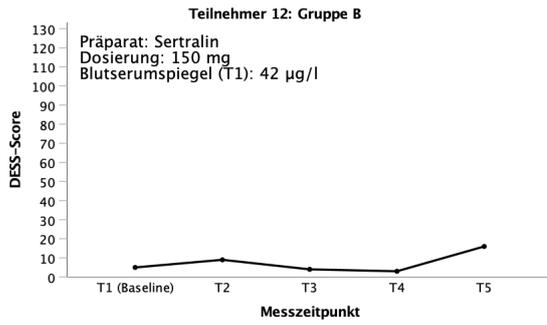
In den folgenden Multipanel-Plots (Abb. 9-12) sind die zeitlichen Verläufe des DESS-Scores für die Messzeitpunkte T1-T5 für alle 38 Teilnehmer:innen im Einzelnen dargestellt. Zusätzlich lässt sich den Plots das Präparat des Antidepressivums, die Dosierung sowie der Blutserumspiegel zum Zeitpunkt T1 für jede/n Teilnehmer:in entnehmen. Die Listung der Graphen erfolgt gruppiert gemäß der Einteilung in die Subgruppen A-D. Allgemein zeigt sich für die DESS-Scores der 38 Teilnehmer:innen ein sehr variabler Verlauf. Bei den meisten Teilnehmer:innen ist zumindest phasenweise ein Anstieg des DESS-Scores von T1-T5 zu sehen. Visuell betrachtet lässt sich kein gruppenspezifischer Zusammenhang feststellen.

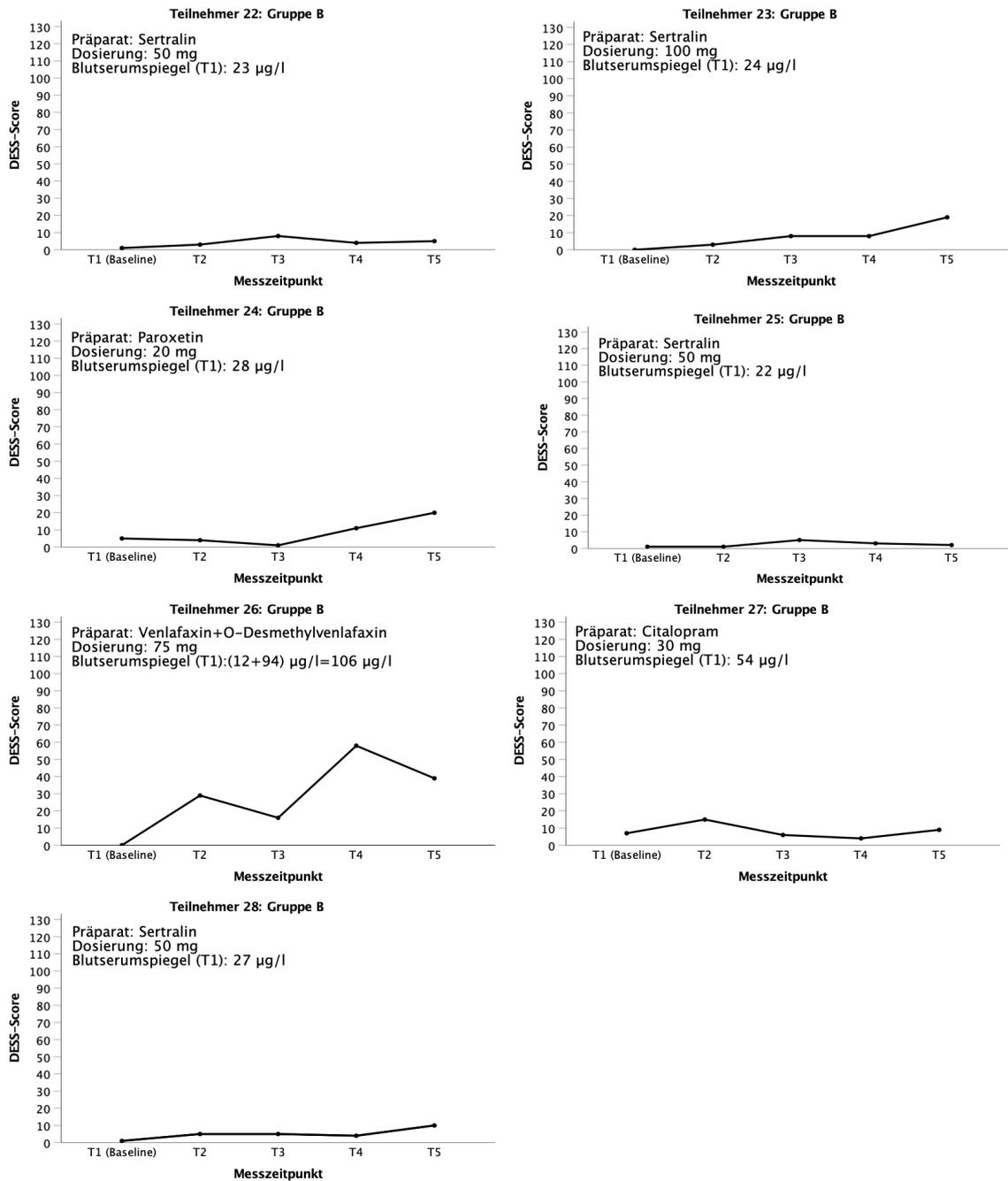




**Abbildung 9:** Verlauf des DESS-Scores über die Messzeitpunkte T1-T5, Gruppe A: Blutserumspiegel unterhalb des therapeutischen Bereichs

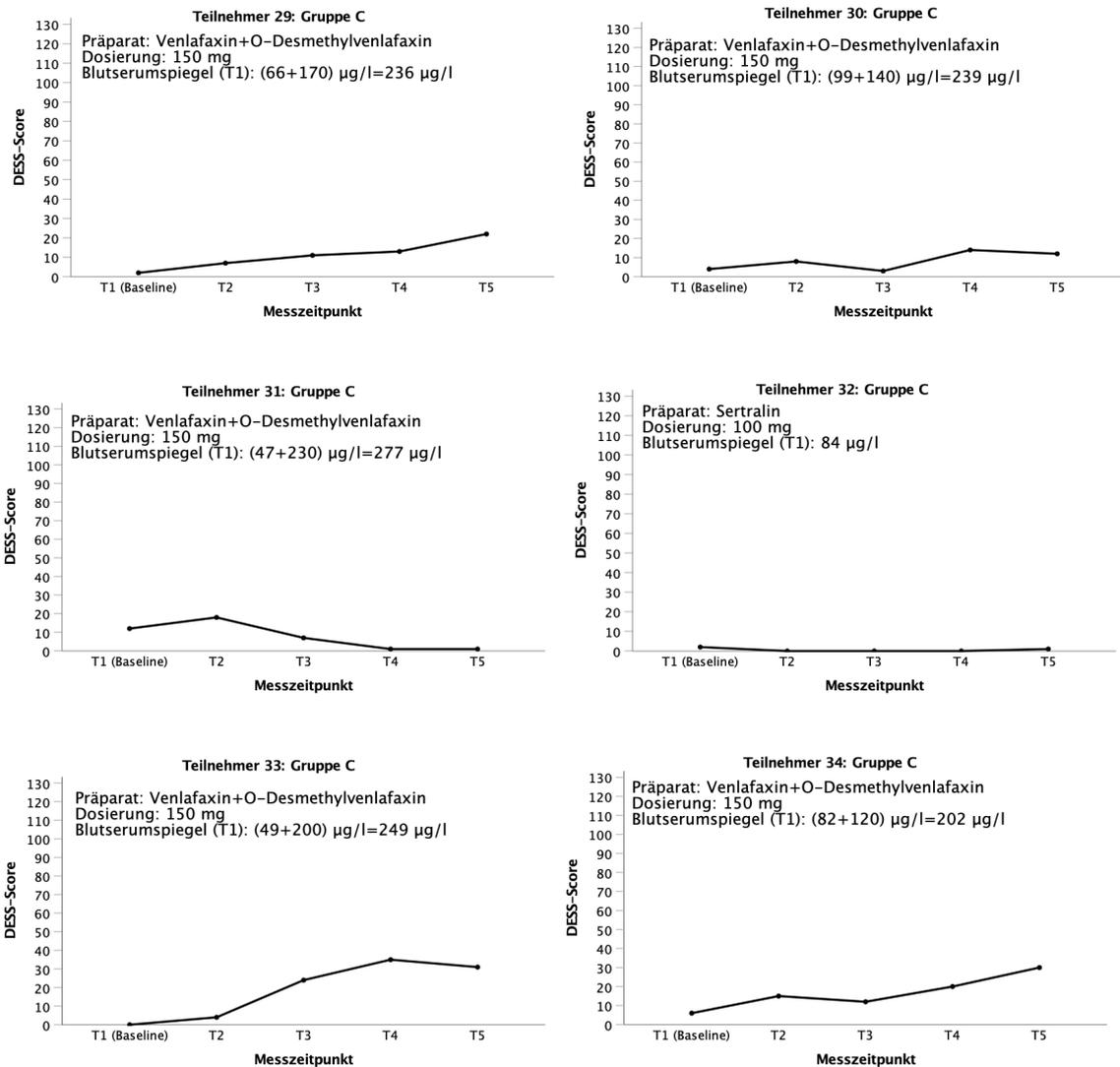
(Angaben der Dosierung in Milligramm (mg); Blutserumspiegel in Mikrogramm pro Liter (µg/l); DESS=Discontinuation Emergent Signs and Symptoms Scale; T1=Ende der Run-In-Woche (Baseline); T2-T5=Messzeitpunkte im Absetzprozess)





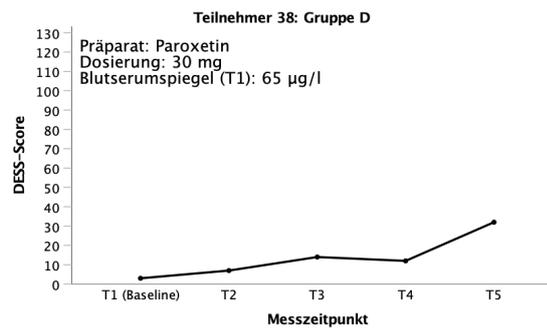
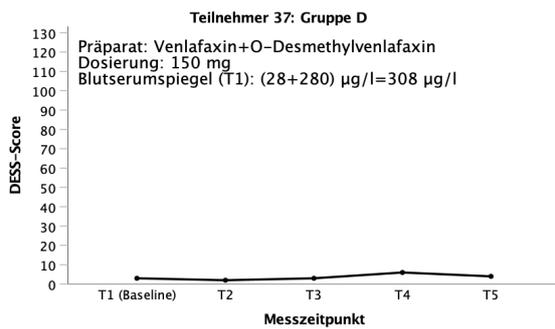
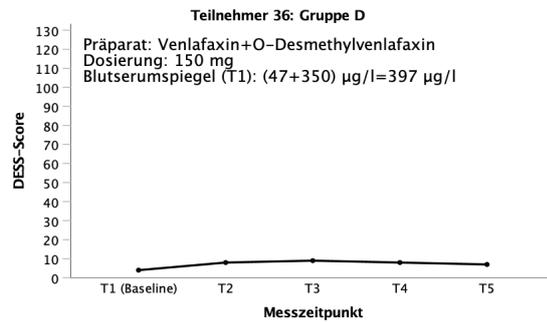
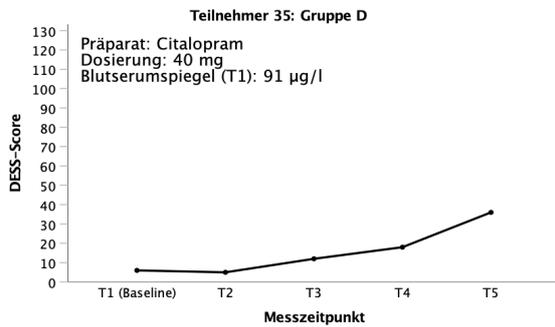
**Abbildung 10:** Verlauf des DESS-Scores über die Messzeitpunkte T1-T5, Gruppe B: Blutserumspiegel im unteren Level des therapeutischen Bereichs

(Angaben der Dosierung in Milligramm (mg); Blutserumspiegel in Mikrogramm pro Liter (µg/l); DESS=Discontinuation Emergent Signs and Symptoms Scale; T1=Ende der Run-In-Woche (Baseline); T2-T5=Messzeitpunkte im Absetzprozess)



**Abbildung 11:** Verlauf des DESS-Scores über die Messzeitpunkte T1-T5, Gruppe C: Blutserumspiegel im mittleren Level des therapeutischen Bereichs

(Angaben der Dosierung in Milligramm (mg); Blutserumspiegel in Mikrogramm pro Liter (µg/l); DESS=Discontinuation Emergent Signs and Symptoms Scale; T1=Ende der Run-In-Woche (Baseline); T2-T5=Messzeitpunkte im Absetzprozess)



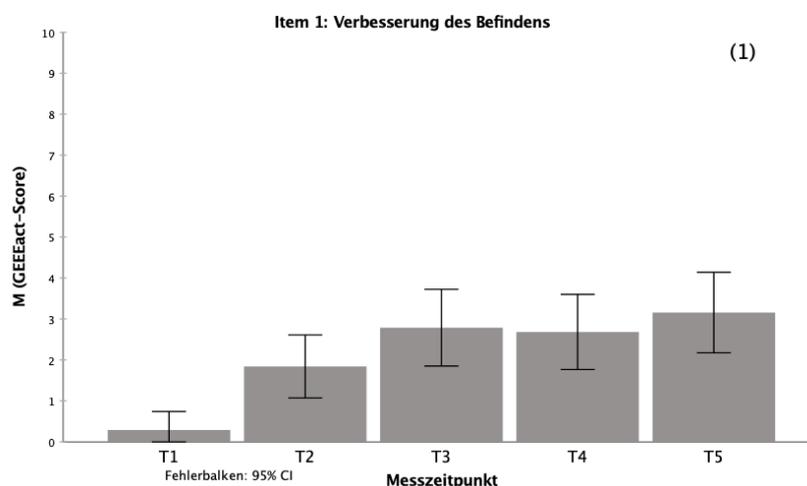
**Abbildung 12:** Verlauf des DESS-Scores über die Messzeitpunkte T1-T5, Gruppe D: Blutserumspiegel im oberen Level des therapeutischen Bereichs

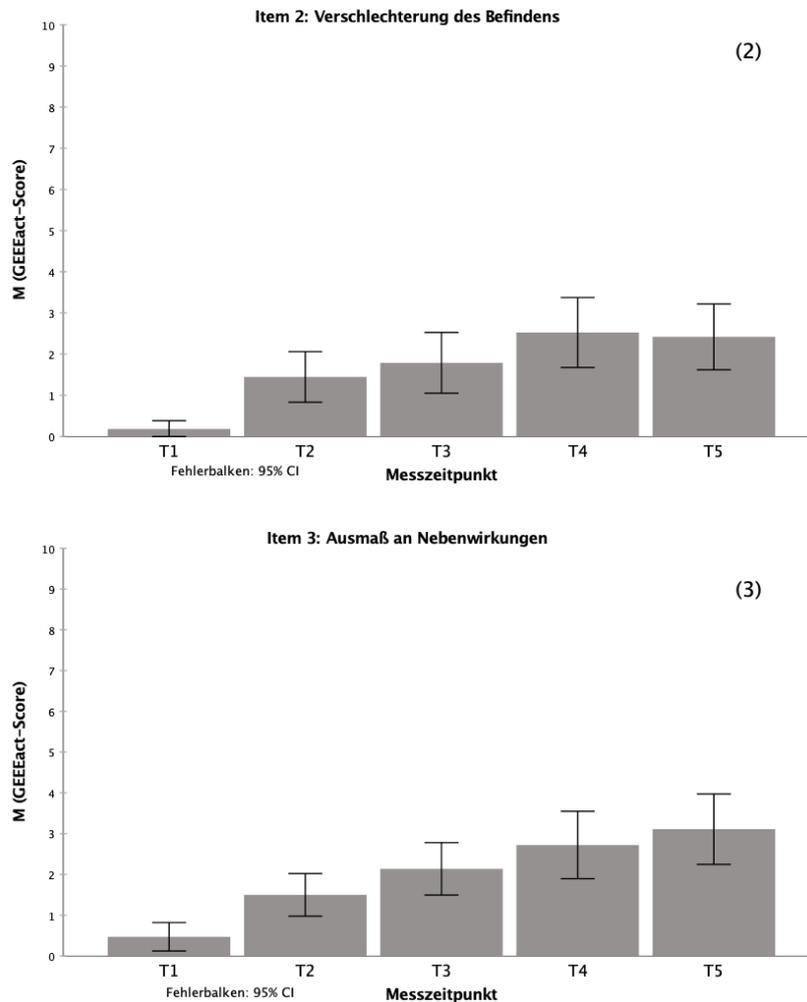
(Angaben der Dosierung in Milligramm (mg); Blutserumspiegel in Mikrogramm pro Liter (µg/l); DESS=Discontinuation Emergent Signs and Symptoms Scale; T1=Ende der Run-In-Woche (Baseline); T2-T5=Messzeitpunkte im Absetzprozess)

### 3.6 Sekundärer Endpunkt (GEEE<sub>act</sub>)

Der GEEE<sub>act</sub>-Fragebogen (Rief et al., 2021) dient in dieser Arbeit zur Bestimmung des sekundären Endpunkts, den Auswirkungen des Absetzens von Antidepressiva. Er besteht aus den 3 Items: Verbesserung des Befindens, Verschlechterung des Befindens und Ausmaß an Nebenwirkungen. Jedes Bewertungskriterium ist anhand einer numerischen Ratingskala mit jeweils elf Antwortmöglichkeiten (0-10) zu evaluieren. Zum Zeitpunkt T1 ist die Run-In-Woche zu beurteilen, in der die gewohnte Dosierung eingenommen wurde und sich lediglich die äußere Erscheinung des Antidepressivums verändert hat. Zu den Messzeitpunkten T2-T5 werden Veränderungen des Befindens und Nebenwirkungen durch den Absetzprozess der jeweils vorausgehenden Woche erfragt.

Für jedes Item wurde der Mittelwert aus den Antworten aller Teilnehmer:innen gebildet. Die folgenden Graphen (Abb. 13) veranschaulichen diesen für die drei Items zu den Messzeitpunkten T1-T5. Der Range liegt zwischen 0-10 Punkten. Für alle drei Items ist von T1-T5 eine kontinuierliche Zunahme des mittleren Scores zu erkennen. Der Mittelwert des ersten Items, Verbesserung des Befindens durch das Absetzen der Antidepressiva, steigt von 0,29 (SD=1,37) zum Messzeitpunkt T1 auf 3,16 Punkte zum Zeitpunkt T5 (SD=2,99). Für das zweite Item, Verschlechterung des Befindens durch das Absetzen der Antidepressiva, nimmt der Wert von 0,18 (SD=0,61) bei T1 auf einen Wert von 2,42 (SD=2,43) bei T5 zu. Auch der Mittelwert für das dritte Item, das Ausmaß an Nebenwirkungen steigt im Verlauf an, von 0,50 (SD=1,03) bei T1 auf 3,08 Punkte (SD=2,49) bei T5.





**Abbildung 13:** Darstellung der Items des GEEAct-Fragebogens über die Messzeitpunkte T1-T5  
 Verbesserung des Befindens (1), Verschlechterung des Befindens (2), Ausmaß an Nebenwirkungen (3)  
 (T1=Ende der Run-In-Woche (Baseline); T2-T5=Messzeitpunkte im Absatzprozess; GEEAct=Generic rating scale for treatment effects; M=Mittelwert)

### 3.7 Subgruppenanalyse: GEEAct

Auch für die Ergebnisse des GEEAct-Fragebogens, als sekundärer Endpunkt der Untersuchung, wurde eine Analyse innerhalb der Subgruppen A-D durchgeführt. Die folgenden Tabellen 11, 12 und 13 geben einen Überblick über die Mittelwerte des Scores innerhalb der Subgruppen. Jedes Item wird in einer eigenen Tabelle dargestellt.

**Tabelle 11:** Mittelwerte des GEEE<sub>act</sub>-Scores innerhalb der Subgruppen A-D für Item 1: Verbesserung des Befindens

(*N*=14; *M*=Mittelwert; *SD*=Standardabweichung;  $\Delta$ =Differenz; Range pro Messzeitpunkt=0-10; T1=Ende der Run-In-Woche (Baseline); T2-T5=Messzeitpunkte im Absetzprozess; Subgruppeneinteilung anhand des Blutserumspiegels: A=unterhalb des therapeutischen Bereichs; B=unteres Level, C=mittleres Level, D=oberes Level des therapeutischen Bereichs; GEEE<sub>act</sub>=Generic rating scale for treatment effects)

**Item 1: Verbesserung des Befindens durch das Absetzen der Antidepressiva**

	<b>Gruppe A (<i>N</i>=11) <i>M</i> (<i>SD</i>)</b>	<b>Gruppe B (<i>N</i>=17) <i>M</i> (<i>SD</i>)</b>	<b>Gruppe C (<i>N</i>=6) <i>M</i> (<i>SD</i>)</b>	<b>Gruppe D (<i>N</i>=4) <i>M</i> (<i>SD</i>)</b>
<b>T1 (Baseline)</b>	0,27 (0,86)	0,00 (0,00)	1,33 (2,98)	0,00 (0,00)
<b>T2</b>	1,82 (1,99)	1,18 (1,54)	1,83 (2,54)	4,75 (3,11)
<b>T3</b>	1,73 (2,30)	2,71 (2,56)	3,33 (3,54)	4,75 (2,86)
<b>T4</b>	2,82 (2,66)	2,65 (2,83)	2,00 (2,83)	3,50 (2,29)
<b>T5</b>	3,45 (3,20)	2,35 (2,57)	4,17 (2,54)	4,25 (3,34)
<b>M(T2-T5)</b>	2,46 (0,72)	2,22 (0,62)	2,83 (0,97)	4,31 (0,51)
<b><math>\Delta</math>(T5-T1)</b>	3,18	2,35	2,84	4,25

Tabelle 11 gibt einen Überblick über Item 1 des GEEE<sub>act</sub>-Fragebogens. Die Teilnehmer:innen geben auf einer Skala von 0-10 an, wie sich ihr Befinden im Vergleich zur vorherigen Woche durch das Absetzen des Antidepressivums verbessert hat. Für die Subgruppen wurde der Mittelwert des Scores für jeden der Messzeitpunkt T1-T5 gebildet. In Gruppe D nimmt der Mittelwert von initial 0,00 (*SD*=0,00) zum Zeitpunkt T1 auf 4,25 Punkte (*SD*=3,34) zum Zeitpunkt T5 zu und stellt somit den höchsten Anstieg innerhalb der vier Subgruppen dar. In Gruppe B ist der Mittelwert des Absetzprozess (T2-T5) mit 2,22 Punkten (*SD*=0,62) am geringsten. In allen vier Gruppen ist zum Zeitpunkt T5 ein Anstieg des mittleren Scorewertes zu sehen, jedoch mit schwankenden Ergebnissen im Verlauf des Absetzprozesses.

**Tabelle 12:** Mittelwerte des GEEE<sub>act</sub>-Scores innerhalb der Subgruppen A-D für Item 2: Verschlechterung des Befindens

(*N*=14; *M*=Mittelwert; *SD*=Standardabweichung;  $\Delta$ =Differenz; Range pro Messzeitpunkt=0-10; T1=Ende der Run-In-Woche (Baseline); T2-T5=Messzeitpunkte im Absetzprozess;

Subgruppeneinteilung anhand des Blutserumspiegels: A=unterhalb des therapeutischen Bereichs; B=unteres Level, C=mittleres Level, D=oberes Level des therapeutischen Bereichs; GEEE<sub>act</sub>=Generic rating scale for treatment effects)

**Item 2: Verschlechterung des Befindens durch das Absetzen der Antidepressiva**

	<b>Gruppe A (N=11) M (SD)</b>	<b>Gruppe B (N=17) M (SD)</b>	<b>Gruppe C (N=6) M (SD)</b>	<b>Gruppe D (N=4) M (SD)</b>
<b>T1 (Baseline)</b>	0,09 (0,29)	0,18 (0,71)	0,50 (0,76)	0,00 (0,00)
<b>T2</b>	0,91 (0,90)	1,65 (2,03)	1,00 (1,15)	2,75 (2,77)
<b>T3</b>	0,91 (1,24)	2,18 (2,59)	1,17 (1,86)	3,00 (2,12)
<b>T4</b>	2,82 (2,89)	2,06 (2,39)	2,67 (2,56)	3,50 (1,66)
<b>T5</b>	2,45 (2,61)	2,06 (2,18)	2,50 (1,89)	3,75 (2,86)
<b>M(T2-T5)</b>	1,77 (0,87)	1,99 (0,20)	1,84 (0,75)	3,25 (0,40)
<b><math>\Delta</math>(T5-T1)</b>	2,36	1,88	2,00	3,75

Tabelle 12 stellt die Mittelwerte für das zweite Item des GEEE<sub>act</sub>-Fragebogens, der Verschlechterung des Befindens durch das Absetzen der Antidepressiva dar. Diese streuen in einem Bereich zwischen 0,00 und 3,75 Punkten und liegen somit in der unteren Hälfte der Skala. Auch für dieses Item zeigt sich in den Gruppen A-C keine kontinuierliche Zunahme der Werte. In allen vier Gruppen ist am Ende der Absetzphase (T5) die Verschlechterung des Befindens stärker als zum Startzeitpunkt. Die Scorewerte sind im Verlauf des Absetzens von T2 bis T5 schwankend. Am stärksten ist die Zunahme in Gruppe D.

**Tabelle 13:** Mittelwerte des GEEE<sub>act</sub>-Scores innerhalb der Subgruppen A-D für Item 3:  
Ausmaß an Nebenwirkungen

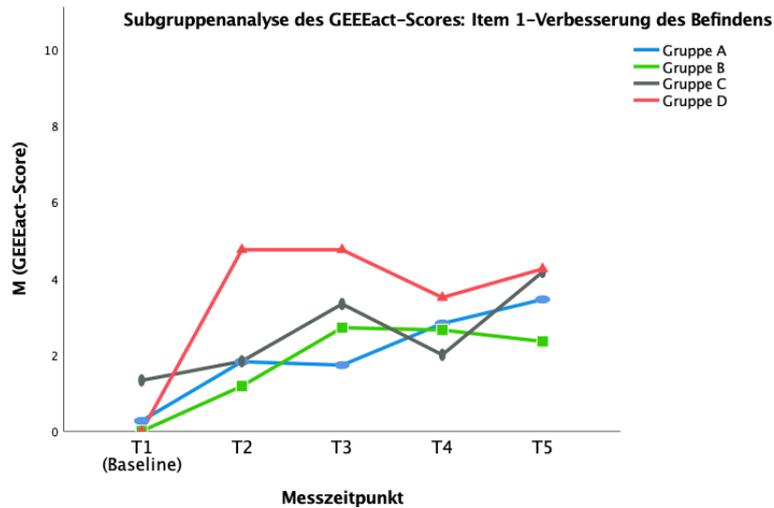
(N=14; M=Mittelwert; SD=Standardabweichung; Δ=Differenz; Range pro Messzeitpunkt=0-10; T1=Ende der Run-In-Woche (Baseline); T2-T5=Messzeitpunkte im Absetzprozess; Subgruppeneinteilung anhand des Blutserumspiegels: A=unterhalb des therapeutischen Bereichs; B=unteres Level, C=mittleres Level, D=oberes Level des therapeutischen Bereichs; GEEE<sub>act</sub>=Generic rating scale for treatment effects)

**Item 3: Ausmaß an Nebenwirkungen**

	<b>Gruppe A (N=11) M (SD)</b>	<b>Gruppe B (N=17) M (SD)</b>	<b>Gruppe C (N=6) M (SD)</b>	<b>Gruppe D (N=4) M (SD)</b>
<b>T1 (Baseline)</b>	0,27 (0,62)	0,35 (0,68)	0,83 (0,90)	1,25 (2,17)
<b>T2</b>	1,09 (1,24)	1,53 (1,33)	1,83 (0,90)	2,50 (2,60)
<b>T3</b>	1,27 (1,35)	2,18 (1,92)	2,00 (1,63)	3,25 (2,49)
<b>T4</b>	2,18 (1,99)	2,59 (2,14)	3,00 (2,83)	4,00 (2,74)
<b>T5</b>	2,36 (2,53)	3,12 (2,22)	3,17 (2,41)	4,75 (2,38)
<b>M(T2-T5)</b>	1,73 (0,55)	2,36 (0,58)	2,50 (0,59)	3,63 (0,84)
<b>Δ(T5-T1)</b>	2,09	2,77	2,34	3,5

Tabelle 13 enthält die Mittelwerte des dritten Items, dem Ausmaß an Nebenwirkungen durch das Absetzen der Antidepressiva. Für dieses Item liegt die Streuung zwischen 0,27 und 4,75 Punkten. Am niedrigsten ist der Mittelwert im Absetzprozess (T2-T5) in Gruppe A (1,73; SD=0,55). Die mittleren Scorewerte der Gruppen B und C sind mit 2,36 (SD=0,58) und 2,50 Punkten (SD=0,59) annähernd gleich. In allen Gruppen ist im Ausmaß an Nebenwirkungen im Mittel ein Anstieg zu sehen. Am deutlichsten ist die absolute Zunahme mit 3,5 Punkten in Gruppe D.

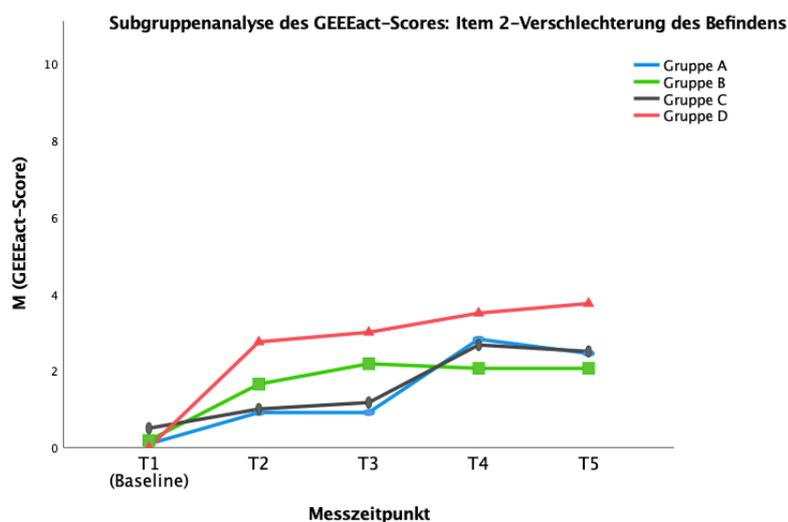
Um die Änderung der Werte im Verlauf des Absetzprozesses von T1-T5 graphisch darzustellen, wurden diese für die vier Subgruppen in Liniendiagrammen abgebildet. Die folgenden Diagramme (14, 15, 16) zeigen die Mittelwerte des GEEE<sub>act</sub>-Scores für jeweils ein Item innerhalb der Subgruppen A-D.



**Abbildung 14:** Graphische Darstellung der Mittelwerte des GEEAct-Scores innerhalb der Subgruppen A-D für Item 1: Verbesserung des Befindens

(T1=Ende der Run-In-Woche (Baseline); T2-T5=Messzeitpunkte im Absatzprozess; GEEAct=Generic rating scale for treatment effects;  $M$ =Mittelwert; Subgruppeneinteilung anhand des Blutserumspiegels: A=unterhalb des therapeutischen Bereichs; B=unteres Level, C=mittleres Level, D=oberes Level des therapeutischen Bereichs)

In Abbildung 14 werden Veränderungen des ersten Beurteilungskriteriums im Verlauf von T1-T5 dargestellt. In allen Gruppen ist ein Anstieg der Graphen sichtbar, wobei dieser für Gruppe D am stärksten ausgeprägt ist.

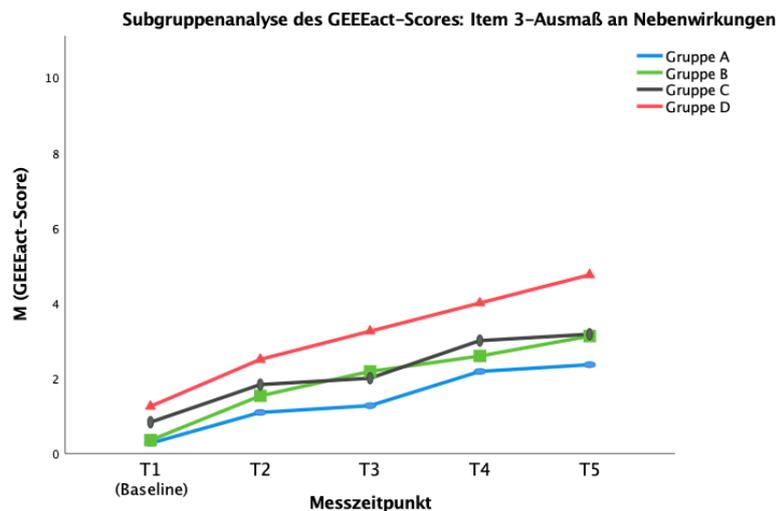


**Abbildung 15:** Graphische Darstellung der Mittelwerte des GEEAct-Scores innerhalb der Subgruppen A-D für Item 2: Verschlechterung des Befindens

(T1=Ende der Run-In-Woche (Baseline); T2-T5=Messzeitpunkte im Absatzprozess; GEEAct=Generic rating scale for treatment effects;  $M$ =Mittelwert; Subgruppeneinteilung anhand des Blutserumspiegels: A=unterhalb des therapeutischen Bereichs; B=unteres Level, C=mittleres Level, D=oberes Level des therapeutischen Bereichs)

anhand des Blutserumspiegels: A=unterhalb des therapeutischen Bereichs; B=unteres Level, C=mittleres Level, D=oberes Level des therapeutischen Bereichs)

Im obigen Liniendiagramm ist das zweite Item graphisch abgebildet. Die Mittelwerte der Gruppen A und C verlaufen annähernd parallel zueinander. In Gruppe D steigt der Graph am stärksten an, während der Graph von Gruppe B die geringste Steigung hat.



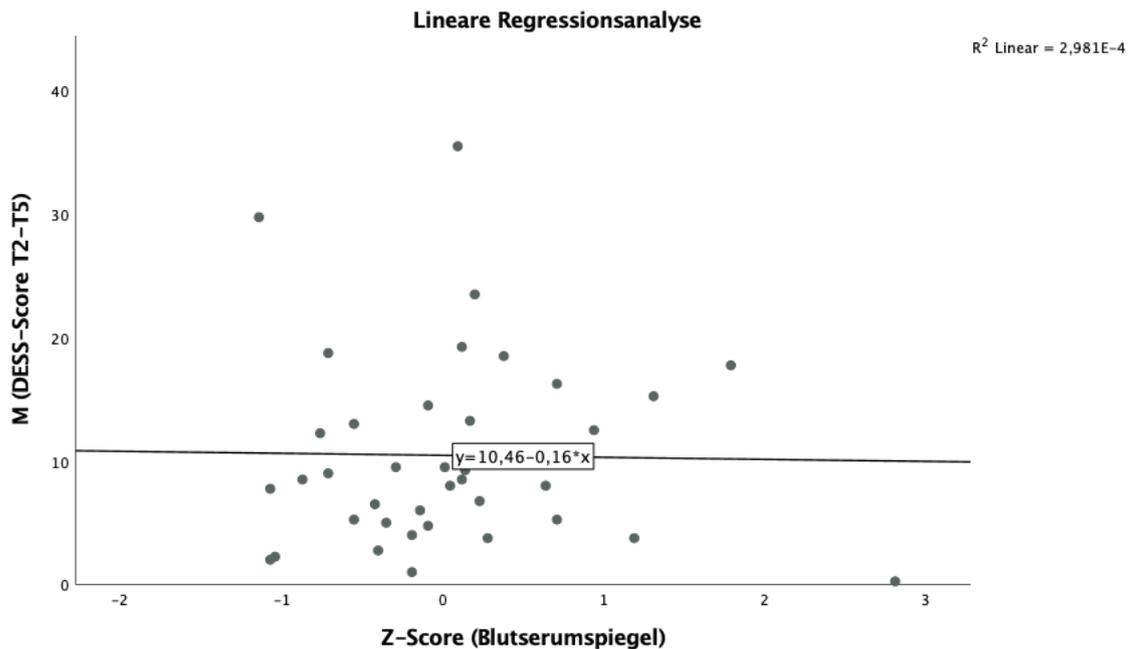
**Abbildung 16:** Graphische Darstellung der Mittelwerte des GEEAct-Scores innerhalb der Subgruppen A-D für Item 3: Ausmaß an Nebenwirkungen

(T1=Ende der Run-In-Woche (Baseline); T2-T5=Messzeitpunkte im Absetzprozess; GEEAct=Generic rating scale for treatment effects; M=Mittelwert; Subgruppeneinteilung anhand des Blutserumspiegels: A=unterhalb des therapeutischen Bereichs; B=unteres Level, C=mittleres Level, D=oberes Level des therapeutischen Bereichs)

In Abbildung 16 werden die Mittelwertverläufe für Item 3, welches das Ausmaß an Nebenwirkungen evaluiert, veranschaulicht. Die Graphen der vier Gruppen steigen annähernd parallel zueinander. Der Graph von Gruppe A liegt am niedrigsten, während der Graph von Gruppe D über den Graphen der Vergleichsgruppen verläuft.

### 3.8 Lineare Regressionsanalyse

Mithilfe dieser Analyse wird der Zusammenhang zwischen den Merkmalen initialer Blutserumspiegel und Stärke der Absetzsymptomatik statistisch untersucht. Im folgende Streudiagramm wird die Absetzsymptomatik als Mittelwert ( $M$ ) des DESS-Scores für die Messzeitpunkte T2-T5 auf den standardisierten Blutserumspiegel (Z-Score) zum Zeitpunkt T1 dargestellt.



**Abbildung 17:** Grafische Darstellung des Zusammenhangs zwischen dem Blutserumspiegel zum Zeitpunkt T1 und der Absetzsymptomatik innerhalb aller Teilnehmer:innen

( $M$ =Mittelwert; DESS=Discontinuation Emergent Signs and Symptoms Scale; T1=Ende der Run-In-Woche (Baseline); T2-T5=Messzeitpunkte im Absetzprozess;  $R^2$ =Bestimmtheitsmaß; Z-Score=standardisierte Zufallsvariable)

Das oben dargestellte Streudiagramm zeigt die Datenpunkte und die Regressionslinie mit der Formel  $y = 10,46 - 0,16 * x$ . Das Bestimmtheitsmaß ( $R^2$ ) beträgt  $2,981E-4$ . Der Anova-Test zeigt  $F$ -Wert=0,011 und  $p$ -Wert=0,918. In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse der Analyse dargestellt.

**Tabelle 14:** Lineare Regressionsanalyse: Zusammenhang zwischen dem Blutserumspiegel und der Absetzsymptomatik

( $M$ =Mittelwert; DESS=Discontinuation Emergent Signs and Symptoms Scale; T1=Ende der Run-In-Woche (Baseline); T2-T5=Messzeitpunkte im Absetzprozess;  $R^2$ =Bestimmtheitsmaß;  $F$ =F-Wert;  $p$ -Wert=Signifikanzwert;  $\alpha$ =Signifikanzniveau)

<i>Variable</i>	<i>Unstandardisiert</i>	<i>Standardisiert</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>p-Wert</i>
<b>Konstante</b>	10,459		1,283	<0,001
<b>M (DESS-Score T2-T5)</b>	-0,163	-0,17	1,576	0,918056
<b>R<sup>2</sup></b>	0,000298		7,9	
<b>F (df=1; 36)</b>	0,010734			0,918056

\* $\alpha < 0,05$

## **4. Diskussion**

Ziel dieser Arbeit ist es, die Studienpopulation auf einen potenziellen Zusammenhang zwischen der Serumkonzentration der SSRI/SSNRI zum Zeitpunkt des Beginns des Absetzens (T1) und der Ausprägung von Absetzsymptomen innerhalb der Absetzphase des Antidepressivums zu untersuchen. Die Hypothese lautet: Ein höherer SSRI-/SSNRI-Blutserumspiegel hängt positiv mit der Absetzsymptomatik im Absetzprozess von Antidepressiva zusammen. Dementsprechend geht ein niedrigerer Blutserumspiegel mit einer geringeren Absetzsymptomatik einher. Im folgenden Kapitel werden die Ergebnisse zusammengefasst und diskutiert. Des Weiteren wird auf Limitationen und Stärken der durchgeführten Untersuchung eingegangen. Im Anschluss werden die Ergebnisse mit der aktuellen Forschungsliteratur abgeglichen und Bezug auf den klinischen Nutzen genommen.

### **4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse**

Die Arbeitshypothese entsteht aus der Annahme, dass Veränderungen im Neurotransmittersystem durch das Absetzen der Antidepressiva, und somit die Absetzsymptomatik, bei Teilnehmer:innen mit höherem Wirkstoffspiegel des Antidepressivums stärker ausgeprägt sind. Laut Rizkalla et al. (2020), liegt die Ursache für das Auftreten von Absetzsymptomen vermutlich im plötzlichen Entzug von Transmittern wie beispielsweise Serotonin in Verbindung mit vorübergehenden adaptiven Veränderungen (Rizkalla et al., 2020).

Die Theorie dieser Arbeit basiert auf diesen Erkenntnissen. Beim Absetzen von Antidepressiva ist davon auszugehen, dass ein initial höherer Blutserumspiegel mit einem stärkeren Abfall des Wirkstoffspiegels verbunden ist, und damit einer stärkeren Änderung im Transmittersystem. Letzteres beeinflusst die Ausprägung der Absetzsymptomatik. Die Untersuchung zielt darauf ab, einen Zusammenhang zwischen der Absetzsymptomatik und dem Blutserumspiegel abzuleiten. Zu diesem Zweck wurde das Teilnehmer:innenkollektiv anhand der Höhe ihres Blutserumspiegels in vier Subgruppen eingeteilt. Gruppe A schließt Teilnehmer:innen mit einem Blutserumspiegel unterhalb des therapeutischen Bereichs ihres jeweiligen Antidepressivums ein. Für die Bildung der Gruppen B, C

und D wurde der therapeutische Bereich der verschiedenen Antidepressiva in homogene Tertiale aufgeteilt und die Teilnehmer:innen gemäß ihres Blutserumspiegels zugeordnet. Die Absetzsymptomatik wurde zwischen den Gruppen verglichen. In den Ergebnissen zeigt sich ein Trend, der die Hypothese, dass ein höherer Blutserumspiegel mit einer stärker ausgeprägten Absetzsymptomatik einhergeht, stützt. Der Blutserumspiegel der SSRI/SSNRI könnte somit bereits vor dem Absetzprozess als Prädiktor für das Risiko und das Ausmaß der Absetzsymptomatik dienen.

Zur Bestimmung der Absetzsymptomatik als primärer Endpunkt, wurde die Discontinuation Emergent Signs and Symptoms Scale (DESS) eingesetzt, deren Ergebnisse im Folgenden beschrieben werden.

Der Blutserumspiegel von Gruppe A lag zum Messzeitpunkt T1 unterhalb des therapeutischen Bereichs. Aufgrund des niedrigen Wirkstoffspiegels ist der Hypothese entsprechend anzunehmen, dass die Absetzsymptome in dieser Gruppe am geringsten ausgeprägt sind. Der Mittelwert des DESS-Scores von Gruppe A ist verglichen mit den Gruppen B, C und D in der Absetzphase (T2-T5) mit einem Wert von 9,18 (SD=0,65) am niedrigsten. Dieses Ergebnis korreliert mit der Hypothese.

Gruppe D hatte zum Zeitpunkt der Blutentnahme T1 einen Blutserumspiegel im oberen Level des therapeutischen Bereichs. Demnach ist davon auszugehen, dass in dieser Gruppe die Absetzsymptome am stärksten ausgeprägt sind. In der Subgruppenanalyse liegt der Mittelwert des DESS-Scores im Absetzprozess (T2-T5) von Gruppe D bei 11,44 Punkten (SD=4,71) und ist somit deutlich höher als von Gruppe A.

Allerdings widerspricht die Tatsache, dass der Mittelwert während der Absetzphase (T2-T5) für Gruppe C mit 12,04 (SD=3,09) über dem Wert der Gruppe D liegt, der Annahme, dass ein höherer Blutserumspiegel mit stärkeren Absetzsymptomen assoziiert ist. Möglicherweise sind die Differenzen des Blutserumspiegels zwischen den beiden Gruppen (mittleres Level vs. oberes Level des therapeutischen Bereichs) zu gering, um ein unterschiedliches Ausmaß der Absetzsymptomatik erkennen zu können. Betrachtet man in diesen zwei Gruppen die weiteren Faktoren, die die Ausprägung der Absetzsymptomatik potenziell beeinflussen könnten (Tab. 8), so zeigt sich für Gruppe C ein jüngeres Durchschnittsalter (M=45,17 Jahre;

SD=80,06). Auch die mittlere Einnahmedauer ist in Gruppe C mit dem Mittelwert von 120,17 Monaten (SD=220,12) deutlich höher als in den Vergleichsgruppen. Beide Faktoren könnten die Absetzsymptomatik negativ beeinflusst haben. Der Stressscore (PSS-10-Score) als Einflussfaktor, ist in den vier untersuchten Gruppen annähernd gleich hoch.

Die Teilnehmer:innen aus Gruppe B hatten zum Zeitpunkt T1 einen Blutserumspiegel im unteren Level des therapeutischen Bereichs. Entsprechend der Arbeitshypothese ist davon auszugehen, dass die Absetzsymptomatik in dieser Gruppe stärker ausgeprägt ist als in Gruppe A, jedoch leichter als in den Vergleichsgruppen C und D. Anhand der Mittelwerte des DESS-Scores für T2-T5 (Tab. 10) lässt sich dies bestätigen.

Betrachtet man den Verlauf des DESS-Scores in der Subgruppenanalyse (Abb. 8), so zeigt sich für alle vier Gruppen ein Anstieg der Mittelwerte. Dies spricht für eine Zunahme der Absetzsymptomatik von T1-T5. In den Gruppen B und C ist der Anstieg annähernd linear, jedoch in Gruppe C auf einem höheren Niveau. In Gruppe C ist besonders ab T3 die Zunahme der Absetzsymptomatik stärker ausgeprägt im Vergleich zu Gruppe B. Der DESS-Score und somit die Absetzsymptomatik von Gruppe D zeigt den steilsten Verlauf und ist am Ende der vierwöchigen Absetzphase am höchsten. Betrachtet man die absolute Zunahme der Absetzsymptomatik im gesamten Messzeitraum, wird deutlich, dass diese in Gruppe D deutlich höher ist als in den Vergleichsgruppen. Nach der einwöchigen Run-In-Phase, in welcher die Dosierung der Medikamente unverändert eingenommen wurde und sich ausschließlich die äußere Erscheinung der Antidepressiva verändert hat, wurde der Baselinewert erhoben. Die Werte zum Zeitpunkt T1 lassen sich jedoch nur durch Erwartungseffekte auf das Absetzen erklären, da die Dosierung zu diesem Messzeitpunkt nicht reduziert war. Somit ist der Baselinewert als Einstiegswert zu betrachten. In Gruppe D liegt der Baselinewert gemittelt bei 4 Punkten (SD=1,22). Am Ende des Absetzprozesses (T5) beträgt der Mittelwert dieser Gruppe 19,75 Punkte (SD=14,36). Die absolute Zunahme des mittleren DESS-Scores, welche sich aus der Differenz (T5-T1) ergibt, beträgt somit in Gruppe D 15,75 Punkte. In Gruppe A ist die absolute Zunahme mit 2,09 Punkten am niedrigsten, gefolgt von Gruppe B (9,64 Punkte) und Gruppe C

(11,84 Punkte). Die Ergebnisse für die absolute Zunahme des DESS-Scores am Ende des Absetzprozesses harmonieren dementsprechend mit der Hypothese.

Sicherlich ist die Gruppenkonstellation zu diskutieren. Die Gruppen mit niedrigem Blutserumspiegel zum Zeitpunkt T1 werden aus N=11 (Gruppe A) und N=17 (Gruppe B) Teilnehmer:innen gebildet, während die Gruppen mit höherem Blutserumspiegel C (N=6) und D (N=4) weniger Teilnehmer:innen einschließen. Die Streuung der Ergebnisse ist hoch, was bedeutet, dass ein größeres Teilnehmer:innenkollektiv notwendig wäre, um plausible Ergebnisse zu erhalten und die Power der Untersuchung zu steigern. Möglicherweise ist auch die getroffene Einteilung der Blutserumspiegel (A-D) in dieser Form nicht geeignet, um Korrelationen mit der Absetzsymptomatik deutlicher zu machen.

In den Einzelfallanalysen (Abb. 9-12) zeigen sich grundsätzlich sehr individuelle und variable Verläufe der DESS-Scores, die visuell betrachtet keinen gruppenspezifischen Zusammenhang erkennen lassen. Dies spricht für eine sehr unterschiedliche Entwicklung der Absetzsymptomatik. Ursache hierfür könnten sonstige Einflussfaktoren sein, wie z.B. eine äußere Stresseinwirkung. Auch das Präparat des Antidepressivums könnte einen Einfluss haben. Es erscheint auffällig, dass Patient:innen, welche mit Venlafaxin therapiert wurden durchschnittlich eine stärkere Absetzsymptomatik aufwiesen als Patient:innen, die mit Sertralin behandelt wurden. Aufgrund der hohen Variabilität des DESS-Scores im Zeitverlauf, erschien es daher für die Untersuchung sinnvoll, den Fokus auf den Mittelwert der Absetzphase (T2-T5) und die Differenz zwischen Ende und Anfang der Absetzphase (T5-T1) innerhalb der Subgruppen zu legen.

Die starke Varianz der Absetzsymptomatik spiegelt sich auch in Abbildung 17 wider. In der linearen Regressionsanalyse zeigt sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der unabhängigen Variablen, dem standardisierten Blutserumspiegel (Z-Score) und der abhängigen Variablen, der Absetzsymptomatik (Mittelwert des DESS-Scores T2-T5). Das niedrige Bestimmtheitsmaß ( $R^2$ ) von  $2,981E^{-4}$  (=0,03%) bedeutet, dass das Ausmaß der Absetzsymptomatik nicht primär durch die Höhe des Blutserumspiegels erklärt werden kann und somit durch andere Faktoren maßgeblich bestimmt wird. Aufgrund von  $p=0,918$  kann die Nullhypothese  $H_0$  bei einem Signifikanzniveau von 0,05 nicht verworfen werden.

Mit dem GEEE<sub>act</sub>-Fragebogen sollten Veränderungen des Befindens der Teilnehmer:innen und das Ausmaß an Nebenwirkungen im Absetzprozess erfasst werden.

Betrachtet man die Ergebnisse des GEEE<sub>act</sub>-Fragebogens, so zeigt sich für jedes der drei Items, Verbesserung des Befindens, Verschlechterung des Befindens und Ausmaß an Nebenwirkungen durch den Absetzprozess, eine Zunahme des Mittelwertes über den Untersuchungszeitraum (Abb. 13). Dass sowohl eine Verbesserung als auch eine Verschlechterung des Befindens angegeben wurden, ist darauf zurückzuführen, dass die Mittelwerte aus den Angaben aller 38 Teilnehmer:innen gebildet wurde. Während ein Teil der Teilnehmer:innen eine Verbesserung des Befindens durch das Absetzen wahrnahm, wirkte es sich bei einem anderen Teil verschlechternd auf das Befinden aus. Einige Teilnehmer:innen gaben eine Verbesserung und eine Verschlechterung an. Ursache dafür könnte sein, dass die Teilnehmer:innen die Veränderungen auf verschiedene Symptome bezogen haben, beispielsweise zwischen physischen und psychischen Änderungen des Befindens differenzierten. Prinzipiell sollte untersucht werden, welches der beiden Beurteilungskriterien überwiegt. Am deutlichsten ist die Zunahme für Item 1, die Frage nach einer Verbesserung des Befindens. Die mittlere Zunahme von T1-T5 beträgt 2,87 Punkte. Für das zweite Item, Verschlechterung des Befindens, nimmt der Mittelwert von T1-T5 um 2,24 Punkte zu und für das Ausmaß an Nebenwirkungen um 2,58 Punkte. Letztere zwei Beurteilungskriterien stehen durchaus in Bezug zueinander, so dass die Ergebnisse einleuchtend sind. Eine Verbesserung des Befindens überwiegt somit, da das Item 1 zum einen höhere Werte annimmt und zum anderen eine größere Spannweite zeigt. Es ist davon auszugehen, dass sich der langsame Absetzprozess hier positiv ausgewirkt hat.

Aus der Subgruppenanalyse (Tab. 11-13; Abb. 14-16) geht hervor, dass der Absetzprozess für die vier Gruppen sowohl mit Verbesserungen als auch mit Verschlechterungen des Befindens einherging. Die Mittelwerte der drei untersuchten Kriterien steigen in den Gruppen über den Messzeitraum T1-T5 an, wobei die Werte teilweise stark schwanken. Insgesamt zeigte Gruppe D anhand des Mittelwertes die größte Verbesserung des Befindens, gefolgt von Gruppe C. In Gruppe A ist die Absetzsymptomatik gemessen anhand des DESS-Scores am geringsten, damit verbunden auch das Ausmaß an Nebenwirkungen gemäß dem

dritten Item des GEEE<sub>act</sub>-Fragebogens am niedrigsten. Der Mittelwert für den Absetzprozess (T2-T5) beträgt in Gruppe A 1,73 Punkte (SD=0,55). In Gruppe D hingegen sind die Mittelwerte von T2-T5 für alle drei Items am höchsten. Das spricht dafür, dass das Absetzen der Antidepressiva in dieser Gruppe verglichen mit den Gruppen A, B und C sowohl mit der stärksten Verbesserung des Befindens einherging (4,31 Punkte; SD=0,51), als auch mit der stärksten Verschlechterung des Befindens (3,25 Punkte; SD=0,40) verbunden mit dem höchsten Ausmaß an Nebenwirkungen (3,63 Punkte; SD=0,84).

Basierend auf den Ergebnissen der Analyse lässt sich schlussfolgern, dass der schrittweise Absetzprozess über den Zeitraum von vier Wochen mit einer Zunahme der Absetzsymptomatik einhergeht, auch wenn das Absetzen teilweise mit einer Verbesserung des Befindens bewertet wurde. Der Mittelwert des DESS-Scores hat sich von T1 mit 5,00 Punkten (SD=5,99) bis T5 mit 13,45 Punkten (SD=10,80) annähernd verdreifacht. Die Auswertung des GEEE<sub>act</sub>-Fragebogens zeigt dementsprechend eine Zunahme der Nebenwirkungen. So hat sich der Mittelwert des dritten Items von T1 mit 0,50 Punkten (SD=1,03) bis T5 mit 3,08 Punkten (SD=2,49) versechsfacht. Die Arbeitshypothese lässt sich anhand der Ergebnisse ungenügend bestätigen. Allerdings zeigt sich ein Trend, der die Hypothese, dass ein höherer Blutserumspiegel mit einer höheren Absetzsymptomatik einhergeht, stützt.

Als potenzieller Einflussfaktor wurde der wahrgenommene Stress im Monat vor Studienteilnahme anhand des PSS-10-Scores zum Messzeitpunkt T0 erhoben. Laut der Studie von Lincoln et al. (2021), wirken sich Entspannung und Selbstfürsorge positiv auf ein erfolgreiches Absetzen von Antidepressiva aus (Lincoln et al., 2021). Der Mittelwert des PSS-10-Scores unter den Teilnehmer:innen liegt bei 20,45 (SD=3,91) und somit etwa bei der Hälfte des maximal möglichen Wertes. Dies spricht dafür, dass die Teilnehmer:innen mit einer gewissen psychischen Anspannung in die Studie eingetreten sind. Betrachtet man die Ergebnisse der Subgruppenanalyse, so fällt auf, dass der PSS-10-Score in Gruppe D mit einem Wert von 22,25 (SD=2,17) höher ist als in den Vergleichsgruppen. Allerdings sind die Differenzen im Gruppenvergleich nur gering. Sowohl die Zunahme des DESS-Scores und der GEEE<sub>act</sub>-Scores als auch der PSS-10-Score sind in Gruppe D verglichen mit den Gruppen A, B und C höher. Dies bestärkt im Gegenzug die

Hypothese, dass sich Entspannung positiv auf die Absetzsymptomatik auswirkt (Lincoln et al., 2021).

Zu den weiteren negativen Prädiktoren für ein erfolgreiches Absetzen von Antidepressiva zählen ein jüngeres Patient:innenalter, eine längere Einnahmedauer und eine höhere Dosierung des Antidepressivums (Zwiebel and Viguera, 2022). Tabelle 8 gibt einen Überblick zu diesen Faktoren innerhalb der Subgruppen. Das durchschnittliche Alter aller Teilnehmer:innen betrug 45,58 Jahre (SD=15,49). In einer Studie, die die Prävalenz von depressiver Symptomatik in Deutschland untersuchte, ergab sich ein Überwiegen in der Altersgruppe von 18-29 Jahren (Laux, 2016). Das Durchschnittsalter der in diese Untersuchung eingeschlossenen Teilnehmer:innen liegt somit über dem der deutschen Bevölkerung.

Des Weiteren sind die Einnahmedauer und die Dosierung als Einflussfaktoren zu untersuchen. In der Literatur finden sich Angaben zur durchschnittlichen Einnahmedauer von Antidepressiva. Diesen zufolge nehmen etwa 50 % der mit Antidepressiva therapierten Patient:innen diese länger als 2 Jahre ein, viele sogar länger als 5 Jahre (Nestoriuc, 2022).

In Gruppe C zeigt sich die längste Einnahmedauer (120,17 Monate; SD=220,12) im Gruppenvergleich. Die durchschnittliche Einnahmedauer von 10 Jahren liegt in Gruppe C deutlich über dem Bevölkerungsdurchschnitt. Somit korreliert auch dieser Faktor mit der höheren Absetzsymptomatik anhand des DESS-Scores in Gruppe C. Im Gegensatz dazu, ist die Einnahmedauer der Antidepressiva in Gruppe A mit durchschnittlich 68,73 Monaten (SD=80,41) deutlich kürzer und die Absetzsymptomatik in dieser Gruppe geringer. Vergleicht man die Dosierung der Antidepressiva in diesen beiden Gruppen, fällt auf, dass diese in Gruppe C für Sertralin (100 mg) und Venlafaxin (150 mg) doppelt so hoch ist wie in Gruppe A. Da in dieser Gruppe der Mittelwert des DESS-Scores und somit die Absetzsymptomatik am geringsten ist, zeigen auch diese Ergebnisse eine Übereinstimmung mit der Studie von Zwiebel und Viguera (2022).

Ein weiterer Faktor, die negative Vorerfahrung mit dem Absetzen von Antidepressiva, kann über den GEEE<sub>pre</sub>-Fragebogen in seinem Einfluss auf die Absetzsymptomatik untersucht werden. Dieser Fragebogen beinhaltet Angaben zu Absetzerfahrungen und den wahrgenommenen Absetzsymptomen in der

Anamnese. 21 der Teilnehmer:innen (55,26 %) hatten bereits in der Vergangenheit versucht, ihr Antidepressivum abzusetzen. Der Mittelwert für das Ausmaß an Nebenwirkungen durch den vorherigen Absetzprozess unter diesen Teilnehmer:innen ist 3,86 (SD=3,39) und liegt somit im unteren Bereich des maximal möglichen Wertes. Insgesamt sind die negativen Vorerfahrungen mit dem Absetzen von Antidepressiva im untersuchten Studienkollektiv mäßig vorhanden.

## **4.2 Limitationen und Stärken der Untersuchung**

Auf die Schwierigkeiten, die sich bei der Überprüfung der Hypothese ergeben haben, wird im folgenden Kapitel eingegangen. Im Anschluss werden die Stärken der FAB-Studie beschrieben, die sich auch auf diese Arbeit positiv ausgewirkt haben.

### **4.2.1 Limitationen der Untersuchung**

Während der Bearbeitung der Fragestellung sind einige limitierende Faktoren aufgetreten. Dazu zählen die geringe Anzahl an eingeschlossenen Teilnehmer:innen, die inhomogene Subgruppengröße und die Begleitmedikation innerhalb der Studienpopulation. Auch die mangelnde wissenschaftliche Datenlage hat es schwierig gemacht, die Hypothese zu bestätigen.

#### **4.2.1.1 Teilnehmer:innenkollektiv**

Die FAB-Studie ist eine Pilotstudie. Diese dienen im Allgemeinen dazu, die Effektstärke einer Studie anhand einer kleinen Stichprobe für die Untersuchung eines bisher wenig erforschten Themas zu ermitteln (Rogan and Karstens, 2018). Die erwartete Fallzahl zum Zeitpunkt der Registrierung der FAB-Studie betrug 20. Aufgrund des starken Interesses zur Studienteilnahme, wird die FAB-Studie weiterhin fortgesetzt. In die Analyse dieser Doktorarbeit wurden 38 Teilnehmer:innen eingeschlossen. Die Repräsentativität der Ergebnisse ist hinsichtlich der geringen Anzahl an untersuchten Teilnehmer:innen nur eingeschränkt gegeben. Außerdem unterscheidet sich die Anzahl der Teilnehmer:innen innerhalb der Subgruppen ( $N(A)=11$ ;  $N(B)=17$ ;  $N(C)=6$ ;  $N(D)=4$ )

und ist für eine aussagekräftige Subgruppenanalyse zu gering. Die Ergebnisse streuen stark, sind innerhalb der Gruppen nicht homogen und zwischen den Gruppen nur begrenzt vergleichbar.

#### **4.2.1.2 Begleitmedikation**

Laut der aktuellen S3-Leitlinie kann es durch die Einnahme bestimmter Medikamente zusammen mit Antidepressiva zu unerwünschten Wirkungen oder Wechselwirkungen kommen, beispielsweise in Form von Dosisverstärkungen oder -abschwächungen (Bundesärztekammer (BÄK), 2022). Daher sollte auch die Begleitmedikation der Teilnehmer:innen im Hinblick auf störende Effekte auf den Blutserumspiegel und die Absetzsymptomatik untersucht werden. Die Wechselwirkungen könnten zu Fehlinterpretationen der Absetzsymptome führen und somit die Ergebnisse verfälschen. Die Begleitmedikamente, welche von den Teilnehmer:innen eingenommen wurden, werden im Folgenden beschrieben und diskutiert.

Vitamin D, welches primär den Calciumphosphathaushalt reguliert, zeigt Thurfah et al. (2022) zufolge Vorteile bei der Therapie von Depressionen. Bei einem nachgewiesenen Mangel im Blutserum führt eine Supplementierung von 20.000 IE/Tag bis 50.000 IE/Woche über 2 bis 24 Monate zu einer Normalisierung des Vitamin D-Spiegels und einer Vorbeugung gegen depressive Symptome (Thurfah et al., 2022).

Der Einsatz der synthetischen Schilddrüsenhormone Triiodthyronin (LT3) und Levothyroxin, auch L-Thyroxin (LT4), zur Akzeleration, Augmentation oder Adjunktion einer Antidepressivatherapie wird schon seit deren Entdeckung in den 1950er Jahren diskutiert. LT3 führt zu einer Steigerung der Ansprechrate von Sertralin. Studien zufolge weist das Hormon besonders bei Frauen einen Nutzen zur Supplementierung von Antidepressiva auf, insofern es frühzeitig zum Einsatz kommt. Die Verabreichung von LT4 in supraphysiologischen Dosen, hat sich zur Behandlung von refraktären depressiven Störungen als vorteilhaft erwiesen (Bauer and Whybrow, 2021).

Das Phenothiazinderivat Promethazin wird in der Therapie von Allergien, Übelkeit und Erbrechen sowie zur Sedierung eingesetzt. Eine Interaktion mit anderen Stimulatoren des zentralen Nervensystems, wie trizyklischen Antidepressiva und Hypnotika führt zu einer Verstärkung der sedativen Wirkung, was bei der Anwendung berücksichtigt werden sollte (Southard and Al Khalili, 2023).

Die Datenlage ist noch nicht ausreichend, um den Effekt von kardiovaskulären Therapeutika auf Depressionen und deren Wechselwirkungen mit Antidepressiva beurteilen zu können. Studien zufolge haben Statine eine antidepressive Wirkung, während der Effekt von Calciumkanalblockern, ACE-Hemmern und Aspirin noch nicht geklärt ist. Diuretika, Nitrate und  $\beta$ -Blocker zeigen keinen Zusammenhang mit Depressionen (Tao et al., 2021).

Durch die Kombination von Pantoprazol mit den Antidepressiva Sertralin bzw. Bupropion kann es Studien zufolge zu einer deutlich erhöhten Blutungsneigung kommen (Brandl and Menke, 2019). Allerdings finden sich in der Literatur keine Hinweise auf antidepressive Effekte von Pantoprazol.

Als weiteres Begleitmedikament wurde unter den Teilnehmer:innen das Kombinationspräparat Lafamme® zur Hormonersatztherapie während der Menopause eingenommen. Diese Lebensphase geht bei vielen Frauen mit depressiven Symptomen einher. Eine Hormonersatztherapie sowie der Einsatz von Antidepressiva spielen in der Therapie der psychischen und somatischen Beschwerden eine wichtige Rolle. Ein positiver Effekt der Kombination einer Hormonersatztherapie mit SSRI konnte bei therapierefraktären Depressionen nachgewiesen werden (Baldinger et al., 2013).

Unter allen aufgeführten Medikamenten sind bisher jedoch keine Interaktionen bekannt, die zu einer möglichen Veränderung des Blutserumspiegels der Antidepressiva führen könnten. Allerdings haben Vitamin D, das Schilddrüsenhormon L-Thyroxin, Statine und Kombinationspräparate zur Hormonersatztherapie laut den aktuellen Forschungsergebnissen antidepressive Effekte und werden zur Vorbeugung gegen Depressionen bzw. zur Supplementierung von Antidepressiva eingesetzt (Thurfah et al., 2022, Bauer and Whybrow, 2021, Baldinger et al., 2013). Dies gibt Anlass zur Vermutung, dass die

Absetzsymptomatik durch die antidepressive Wirkung dieser Begleitmedikamente beeinflusst werden könnte.

#### **4.2.1.3 Fehlende Datenlage**

Die Arbeitshypothese lässt sich aufgrund der eingeschränkten Datenlage wissenschaftlich nicht ausreichend belegen. Das Thema der Untersuchung ist bisher wenig erforscht. Die Ergebnisse sind daher schwer zu interpretieren und diskutieren. Es kann keine konkrete Schlussfolgerung gezogen werden, die mit bisherigen Forschungsergebnissen verglichen werden könnte. Allerdings zeigt sich ein Trend, der die Hypothese stützt. Um diesen zu bestätigen, sind jedoch weitere Studien mit deutlich größeren Kollektiven an Teilnehmer:innen notwendig.

#### **4.2.2 Stärken der Untersuchung**

Als positiv ist an der FAB-Studie zu bewerten, dass die Teilnehmer:innen im Absetzprozess besonders engmaschig betreut werden. Diese Form des Absetzens, basierend auf dem FAB-Studienprotokoll, hat sich bisher nicht als standardisiertes Therapieregime etabliert und ist somit einmalig. Die Daten für die Analyse dieser Dissertation wurden in einwöchigem Abstand erhoben. Dies steigert die Genauigkeit der Angaben der Teilnehmer:innen, da sich die Fragestellungen der Messinstrumente auf die unmittelbar vergangene Woche beziehen. Insofern werden ein Nachlassen der Empfindungen und eine dadurch mögliche Datenverzerrung durch zu große zeitliche Abstände vermieden. Durch die regelmäßige Datenerhebung werden Veränderungen in Bezug auf das Befinden und die Symptomwahrnehmung engmaschig erhoben, wodurch bereits kleinste Differenzen dargestellt werden können.

Eine weitere Stärke der Studie besteht darin, dass mehrere, unabhängige Messinstrumente zum Einsatz kommen. Um den primären Endpunkt dieser Untersuchung zu ermitteln, wird der DESS-Fragebogen (Rosenbaum et al., 1998) eingesetzt. Für die Erfassung des sekundären Endpunkts kommt der GEEE<sub>act</sub>-Fragebogen (Rief et al., 2021) zur Anwendung. Beide Fragebögen eignen sich

besonders gut als Screening-Instrumente, da umfangreiche Information zur subjektiven psychischen und physischen Symptomatik gewonnen werden kann.

Die Serumspiegelbestimmung ist ein objektiver Messparameter und somit ebenfalls eine Stärke der Studie. Die Bestimmung der Blutserumspiegel der Antidepressiva erfolgte unter standardisierten Bedingungen. Eine hohe Spezifität und Sensitivität mit Nachweisgrenzen von bis zu 20 pg/ml ist mit der angewandten Analyseverfahren gegeben (Güssregen, 2019).

### **4.3 Abgleich der Ergebnisse mit der Forschungsliteratur**

Bisher finden sich in der Literatur keine Daten zu den Zusammenhängen zwischen der Höhe des Blutserumspiegels von Antidepressiva und der Absetzsymptomatik. Es ergeben sich allerdings aus wenigen Studien Hinweise für dosisabhängige Effekte auf die Absetzsymptomatik. Besonders ausgeprägt sind diese für die Antidepressiva Paroxetin und Venlafaxin (Horowitz et al., 2023).

Studien, welche die Wirkung von Antidepressiva untersuchten, kamen zu dem Ergebnis, dass es durch diese zu Veränderungen im Neurotransmittersystem und zu einer Zunahme der Neuroplastizität in limbischen Regionen des Gehirns kommt. Dementsprechend entstehen Absetzsymptome vermutlich durch den plötzlichen Entzug von Transmittern wie Serotonin und den vorübergehenden Veränderungen im Transmittersystem und in neuronalen Prozessen (Rizkalla et al., 2020).

Laut Brandt et al. (2020) löst eine überschießende Aktivität der zuvor pharmakologisch blockierten Rezeptorsysteme die Entstehung von Absetzsymptomen aus. Der Wegfall der primär antagonistischen Wirkungen der Antidepressiva an den jeweiligen Rezeptorsystemen führt zu einem plötzlichen Anstieg der synaptischen Transmission nach dem Absetzen. Klinisch äußert sich der Anstieg der Neurotransmission vermutlich in Form von Absetzsymptomen (Brandt et al., 2020).

Aus dieser Feststellung ließe sich schlussfolgern, dass stärkere Veränderungen im Transmittersystem aufgrund einer höheren Reduktion der Serumkonzentration mit stärkeren Absetzsymptomen korrelieren.

In einem aktuellen Review von Horowitz et al. (2023) zur Risikoeinschätzung der Absetzsymptomatik, waren die Autoren ebenfalls mit dem Problem der begrenzten Datenlage konfrontiert. Durch die Recherche von Metaanalysen kamen sie zu dem Ergebnis, dass eine längere Einnahmedauer die Wahrscheinlichkeit und den Schweregrad von Entzugserscheinungen erhöht. Dieses Resultat deckt sich mit Daten der Arzneimittelhersteller. Außerdem nehmen die Autoren an, dass die Dauer der Einnahme mit der Dauer der Entzugserscheinungen zusammenhängen könnte. Es wird ein Zusammenhang zwischen der Dosierung von Antidepressiva und einem Entzugsrisiko vermutet. Laut den aktuellen Forschungsergebnissen ist das Risiko von Entzugserscheinungen auch durch negative Vorerfahrungen diesbezüglich beeinflusst (Horowitz et al., 2023).

#### **4.4 Fazit**

Die deskriptiven Ergebnisse zeigen, dass die Absetzsymptome in der vierwöchigen Absetzphase im Mittel zunehmen, diese in der Studienpopulation insgesamt jedoch mild ausgeprägt sind. Die Werte des DESS-Scores aller Teilnehmer:innen liegen für den gesamten Absetzzeitraum in der unteren Hälfte des maximal möglichen Wertes. Dass die Absetzsymptome durch SSRI/SSNRI in der Regel mild und selbstlimitierend verlaufen, bestätigt sich auch in der Literaturrecherche von Henssler et al. (2019). Studien mit dem Evidenzgrad I und II, d.h. mit einer breiten wissenschaftlichen Basis, ergaben, dass unter SSRI/SSNRI nur für Paroxetin und Venlafaxin ein erhöhtes Risiko für Absetzsymptome besteht. Trotzdem empfehlen die Autoren ein Ausschleichen der Antidepressiva über mehr als 4 Wochen (Henssler et al., 2019). Dieses Prozedere wird auch in den nationalen Leitlinien empfohlen, welche in der Vergangenheit einen Mindestzeitraum von 4 Wochen für den Absetzprozess nannten (DGPPN, 2015). In der Version der S3-Leitlinie von 2022, beträgt dieser Zeitraum sogar mindestens 8-12 Wochen (Bundesärztekammer (BÄK), 2022). Somit hat sich das Vorgehen in der FAB-Studie, die schrittweise Reduktion der Dosis über einen mehrwöchigen Zeitraum als sehr positiv erwiesen. Die physischen und psychischen Veränderungen sind innerhalb des untersuchten Kollektivs sehr milde verlaufen. Auch die engmaschige Betreuung durch ein psychologisches und medizinisches Team ist positiv zu bewerten, da dieses im Falle von unerwünschten Ereignissen unmittelbar therapeutisch eingreifen kann. Begleitende Maßnahmen wie Psychoedukation,

Framing und Coping wirken sich vorteilhaft auf die Bewältigung von Absetzsymptomen aus (Nestoriuc, 2022). Die hohe Anzahl an Interessenten und Interessentinnen für die FAB-Studie zeigt, dass in der Bevölkerung ein Bedürfnis nach einem begleiteten Absetzen von Antidepressiva besteht.

Eine positive Korrelation zwischen dem Blutserumspiegel der SSRI/SSNRI und der Absetzsymptomatik kann aufgrund der zu geringen Datenlage nicht ausreichend belegt werden. Es ist maximal ein Trend erkennbar, besonders in den Gruppen, die vor dem Beginn des Absetzens einen Blutserumspiegel unterhalb des therapeutischen Bereichs oder im oberen Level des therapeutischen Bereichs hatten. Um die Studienhypothese bestätigen zu können, müsste ein deutlich größeres Kollektiv untersucht werden. Nationale und internationale Studien zu dieser Thematik könnten wertvolle Daten liefern. Bestätigt sich durch die weitere Forschung die Hypothese dieser Arbeit, könnten sich daraus durchaus therapeutische Konsequenzen ergeben, z.B. die Nutzung des TDM zur Wirkstoffspiegelbestimmung, um das Ausmaß der Absetzsymptomatik prädiktiv abschätzen zu können.

Das TDM findet bisher in der Therapie mit Antidepressiva nur selten Anwendung, beispielsweise wird es zur optimalen Dosisfindung bei Patient:innen mit fehlendem Ansprechen auf die Behandlung eingesetzt (Wyska, 2019). Durch eine Anwendung im Absetzprozess mit konsequenter Überwachung des Blutserumspiegels, ließen sich potenziell Rückschlüsse auf die Intensität der Absetzsymptomatik ziehen. Besonders Patient:innen mit hohen Blutserumspiegeln, könnten von einem verlängerten Absetzzeitraum, kleinschrittiger Dosisreduktion und engmaschigem Monitoring mit regelmäßigen ärztlichen und psychologischen Visiten profitieren. Dieses Vorgehen könnte das Ausmaß der Beschwerden reduzieren und somit das Absetzen der Antidepressiva für die Patient:innen erleichtern. Die Ängste vor einem Rückfall und die negativen Erwartungen wären deutlich geringer, wodurch das tatsächliche Rückfallrisiko positiv beeinflusst werden würde (Nestoriuc, 2022). Fundierte Kenntnisse zur Entstehung der Antidepressiva-Absetzsymptomatik und deren Einflussfaktoren könnten dazu beitragen, durch entsprechende prophylaktische Maßnahmen die Risiken für die Patient:innen zu minimieren. Aus den gewonnenen Daten könnte ein Instrument für Vorhersagezwecke entwickelt werden. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass ein potenzieller Zusammenhang

zwischen der Dosierung von Antidepressiva und dem Risiko von Absetzsymptomen besteht, wobei Faktoren wie beispielsweise die Einnahmedauer eine noch größere Rolle spielen (Horowitz et al., 2023). Allerdings lassen sich für Antidepressiva keine Rückschlüsse von der Dosierung auf die Blutserumkonzentration und somit den Wirkstoffspiegel ziehen (Hiemke, 2002). Daher erscheint es sinnvoll, nicht die Dosierung, sondern den Blutserumspiegel anhand des TDM als Parameter für das Risiko von Absetzsymptomen weiter zu erforschen.

## 5. Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden Dissertation war es, den Zusammenhang zwischen dem Blutserumspiegel von SSRI/SSNRI und der Symptomatik beim Absetzen von Antidepressiva zu untersuchen. Dabei standen die psychischen und physischen Symptome im vierwöchigen Absetzprozess im Fokus. Es handelt sich um eine Untersuchung an 38 Teilnehmer:innen aus der FAB-Studie „Frei von Antidepressiva - Absetzen in ärztlicher und psychologischer Begleitung“, welche an den Universitätskliniken Hamburg-Eppendorf und Marburg durchgeführt wird.

Der Blutserumspiegel wurde zu Beginn der Absetzphase bestimmt. Innerhalb der wöchentlichen Studienvisiten wurde das physische und psychische Befinden der Teilnehmer:innen anhand von psychologischen Messinstrumenten über 4 Wochen evaluiert. Es ergaben sich in der Tendenz positive Zusammenhänge zwischen dem Blutserumspiegel von SSRI/SSNRI und der Absetzsymptomatik. Im Mittel zeigten Teilnehmer:innen mit höheren Blutserumspiegeln höhere Werte im DESS-Fragebogen, entsprechend stärkeren Absetzsymptomen im Absetzprozess. Allerdings ist die Aussagekraft der Ergebnisse aufgrund der geringen Anzahl an untersuchten Teilnehmer:innen nicht repräsentativ, sodass die zuvor aufgestellte Hypothese nicht auf die Gesamtheit bezogen werden kann.

Der aktuelle Forschungsstand weist auf verschiedene Faktoren hin, welche einen Einfluss auf die Intensität der Absetzsymptomatik haben könnten. Beispielsweise steigern eine längere Therapiedauer, eine höhere Dosierung des Antidepressivums und ein jüngeres Patient:innenalter sowie negative Erwartungen durch frühere Absetzversuche das Risiko für das Auftreten von Absetzsymptomen, wohingegen sich Entspannung positiv auswirkt (Zwiebel and Viguera, 2022, Lincoln et al., 2021).

Zu den Ergebnissen dieser Untersuchung lässt sich zusammenfassend sagen, dass die Absetzsymptome im Verlauf der vierwöchigen Absetzphase im Mittel zunahm. Welchen Einfluss der initiale Blutserumspiegel des Antidepressivums dabei hatte, lässt sich mit den wenigen Daten nicht eindeutig klären. Die Ergebnisse entsprechen den Erwartungen, zeigen aber hohe intra- und interindividuelle Schwankungen, möglicherweise bedingt durch die verschiedenen bereits beschriebenen Einflussfaktoren. Weitere klinische Studien an großen Patient:innenkollektiven sind erforderlich, um das Zusammenwirken des

Blutserumspiegels von SSRI/SSNRI und der Absetzsymptomatik zu untersuchen und so das Risiko für das Auftreten von Absetzsymptomen und deren Intensität im Vorfeld abschätzen zu können, um dann die notwendigen therapeutischen Maßnahmen einzuleiten.

## **6. Summary**

The aim of this dissertation was the investigation of the relationship between the blood serum level of SSRI/SSNRI and the symptoms when discontinuing antidepressants. The focus was on psychological and physical symptoms during the four-week discontinuation period. The study involves 38 participants from the FAB study “Free from antidepressants - discontinuation with medical and psychological support” which is conducted at the University Hospitals of Hamburg-Eppendorf and Marburg.

The blood serum level was determined at the beginning of the discontinuation period. During the weekly study visits, the physical and psychological condition of the participants was evaluated over four weeks using psychological measuring instruments. There tended to be positive correlations between the blood serum level of SSRI/SSNRI and the discontinuation symptoms. On average, participants with higher blood serum levels showed higher scores in the DESS questionnaire, corresponding to stronger discontinuation symptoms in the discontinuation process. However, the power of the results is not representative due to the small number of participants studied, so that the hypothesis stated above cannot be transferred to the entirety.

The current state of research points to various factors that could have an influence on the intensity of the discontinuation symptoms. For example, a longer duration of therapy, a higher dosage of the antidepressant, a younger patient age, negative expectations from previous discontinuation attempts increase the risk for the occurrence of discontinuation symptoms, whereas relaxation has a positive effect (Zwiebel and Viguera, 2022, Lincoln et al., 2021).

In summary, the results of this study show that discontinuation symptoms increase on average during the four-week weaning period. The influence of the initial blood serum level of the antidepressant cannot be clearly clarified due to the limited data.

The results are in line with expectations, but show high intra- and interindividual variations, possibly due to the various influencing factors already described. Further clinical studies in large patient collectives are necessary to investigate the interaction of the blood serum level of SSRI/SSNRI and the discontinuation symptoms with the aim to be able to estimate the risk for the occurrence of discontinuation symptoms and their intensity in advance in order to initiate the necessary therapeutic measures.

## 7. Abkürzungsverzeichnis

5-HT	5-Hydroxytryptamin
BÄK	Bundesärztekammer
BDI-II	Beck-Depressions-Inventar II
DESS	Discontinuation Emergent Signs and Symptoms Scale
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie
DSMB	Data safety monitoring board
FAB	Frei von Antidepressiva - Absetzen in ärztlicher und psychologischer Begleitung
GEEE <sub>act</sub>	Generic rating scale for treatment effects
GEEE <sub>pre</sub>	Generic rating scale for previous treatment experiences
HWZ	Halbwertszeit
MADRS+	Montgomery and Asberg Depression Rating Scale
NA	Noradrenalin
NaSSA	Noradrenerge und spezifisch serotonerge Antidepressiva
PSS-10	Perceived-Stress-Scale
SCID-5	Structured Clinical Interview for DSM-5 Disorders
SERT	Serotonintransporter
SSNRI	Selektive Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren
SSRI	Selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren
SWEMWBS	Short Warwick-Edinburgh Mental Wellbeing Scale
TDM	Therapeutisches Drug-Monitoring
TEX-Q	Treatment Expectation Questionnaire

## 8. Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Verordnung von Antidepressiva zwischen 2008 und 2017 .....	11
<b>Abbildung 2:</b> Dosis-Wirkungskurve für das Ansprechen von Fluoxetin-Äquivalenten (1), Mirtazapin (2) und Venlafaxin (3).....	15
<b>Abbildung 3:</b> Zeitlicher Ablaufplan der FAB-Studie (Messzeitpunkte S2-T5).....	38
<b>Abbildung 4:</b> Flowchart zur Rekrutierung von Teilnehmer:innen in die FAB-Studie bis zum 23.09.2022.....	48
<b>Abbildung 5:</b> Ausmaß an Nebenwirkungen im vorherigen Absetzprozess anhand des GEEE <sub>pre</sub> -Fragebogens .....	49
<b>Abbildung 6:</b> Ausmaß an Nebenwirkungen unter der Therapie mit Antidepressiva im Studienkollektiv anhand des GEEE <sub>pre</sub> -Fragebogens.....	50
<b>Abbildung 7:</b> Graphische Darstellung des Mittelwertes des DESS-Scores in Relation zum Messzeitpunkt T1-T5 .....	54
<b>Abbildung 8:</b> Graphische Darstellung der Mittelwerte des DESS-Scores innerhalb der vier Subgruppen über den Untersuchungszeitraum T1 bis T5 .....	56
<b>Abbildung 9:</b> Verlauf des DESS-Scores über die Messzeitpunkte T1-T5, Gruppe A: Blutserumspiegel unterhalb des therapeutischen Bereichs.....	58
<b>Abbildung 10:</b> Verlauf des DESS-Scores über die Messzeitpunkte T1-T5, Gruppe B: Blutserumspiegel im unteren Level des therapeutischen Bereichs.....	60
<b>Abbildung 11:</b> Verlauf des DESS-Scores über die Messzeitpunkte T1-T5, Gruppe C: Blutserumspiegel im mittleren Level des therapeutischen Bereichs .....	61
<b>Abbildung 12:</b> Verlauf des DESS-Scores über die Messzeitpunkte T1-T5, Gruppe D: Blutserumspiegel im oberen Level des therapeutischen Bereichs.....	62
<b>Abbildung 13:</b> Darstellung der Items des GEEE <sub>act</sub> -Fragebogens über die Messzeitpunkte T1-T5 .....	64
<b>Abbildung 14:</b> Graphische Darstellung der Mittelwerte des GEEE <sub>act</sub> -Scores innerhalb der Subgruppen A-D für Item 1: Verbesserung des Befindens.....	68
<b>Abbildung 15:</b> Graphische Darstellung der Mittelwerte des GEEE <sub>act</sub> -Scores innerhalb der Subgruppen A-D für Item 2: Verschlechterung des Befindens .....	68
<b>Abbildung 16:</b> Graphische Darstellung der Mittelwerte des GEEE <sub>act</sub> -Scores innerhalb der Subgruppen A-D für Item 3: Ausmaß an Nebenwirkungen.....	69
<b>Abbildung 17:</b> Grafische Darstellung des Zusammenhangs zwischen dem Blutserumspiegel zum Zeitpunkt T1 und der Absetzsymptomatik innerhalb aller Teilnehmer:innen .....	70

## 9. Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Übersicht über die Anfangs- und Standardtagesdosis ausgewählter Antidepressiva; Gegenüberstellung der effektiven Minimaldosis und maximal zugelassenen Dosis pro Tag .....	18
<b>Tabelle 2:</b> Zusammenhang zwischen dem Risiko für das Auftreten von Absetzsymptomen und der Wirkstoffklasse .....	20
<b>Tabelle 3:</b> Einteilung der Absetzsymptome von Antidepressiva anhand der Organsysteme.....	21
<b>Tabelle 4:</b> Übersicht zu Pharmakokinetik, Wirkspiegel und Metabolisierung der in die FAB-Studie eingeschlossenen Antidepressiva .....	26
<b>Tabelle 5:</b> Durchführungsplan für den Zeitraum S1-T5.....	32
<b>Tabelle 6:</b> Einteilung der therapeutischen Referenzbereiche der untersuchten Antidepressiva in homogene Tertiale (unteres, mittleres, oberes Level) .....	44
<b>Tabelle 7:</b> Demographische und klinische Daten der Teilnehmer:innen.....	49
<b>Tabelle 8:</b> Demografische und klinische Daten der Teilnehmer:innen in den Subgruppen .....	52
<b>Tabelle 9:</b> DESS-Score des Studienkollektivs gemessen im Absetzprozess T1-T5 .....	53
<b>Tabelle 10:</b> Mittelwerte des DESS-Scores von T1-T5 innerhalb der Subgruppen A-D .....	55
<b>Tabelle 11:</b> Mittelwerte des $GEEE_{act}$ -Scores innerhalb der Subgruppen A-D für Item 1: Verbesserung des Befindens.....	65
<b>Tabelle 12:</b> Mittelwerte des $GEEE_{act}$ -Scores innerhalb der Subgruppen A-D für Item 2: Verschlechterung des Befindens .....	65
<b>Tabelle 13:</b> Mittelwerte des $GEEE_{act}$ -Scores innerhalb der Subgruppen A-D für Item 3: Ausmaß an Nebenwirkungen.....	67
<b>Tabelle 14:</b> Lineare Regressionsanalyse: Zusammenhang zwischen dem Blutserumspiegel und der Absetzsymptomatik .....	70

## 10. Anhang

### Messplan und Endpunkte der FAB-Studie

Timepoint	S1	S2	t0	t1-t5	t6-t8	t9	FU1
Weeks	-2	-1	0	1/2/3/4/5	7/9/11	13	
<b>Enrolment</b>							
Study information	✓	✓					
Eligibility screen	✓	✓					
Study visit	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Informed consent		✓					
Initial consultation prescribing physician		✓					
Follow-Up Questionnaires							✓
<b>Intervention</b>							
Enrolment, pill production (3-4W)	-----						
Run-In (1W)			-----				
Discontinuation phase (4W)				-----			
Experimental phase (8W)					-----		
<b>Assessments</b>							
<b>Primary endpoint</b>							
Discontinuation symptoms (DESS; GEEE <sub>ACT</sub> )				✓	✓	✓	✓
<b>Secondary endpoints</b>							
Self-reported depressive symptoms (BDI-II)*		✓	✓	✓	✓	✓	✓
Expert-rated depressive symptoms (MADRS+)*		✓	✓	✓	✓	✓	✓
Well-being (SWEMWBS)			✓	✓	✓	✓	✓
Adherence (single items)			✓	✓	✓	✓	✓
Relapse				✓	✓	✓	✓
<b>Modulators</b>							
Psychopathology (SCID-5 interview)*		✓					
Demographic* & medical characteristics (single items)			✓				
SSRI/SNRI blood serum level				✓ (t1)		✓	
Adverse events (single safety items)			✓	✓	✓	✓	✓
Expectations (TEX-Q*, GEEE <sub>EXP</sub> *)			✓	✓	✓	✓	✓
Anxiety vs. Depression (STADI Trait/State)*			✓				
Psychophysiological stress (PSS-10)*			✓				
Prior treatment experience (DESS <sub>PAST</sub> , GEEE <sub>PRE</sub> *)			✓				
Side effects of SSRIs (GASE*, SSRI specific items)			✓			✓	

<b>Timepoint</b>	<b>S1</b>	<b>S2</b>	<b>t0</b>	<b>t1-t5</b>	<b>t6-t8</b>	<b>t9</b>	<b>FU1</b>
<b>Weeks</b>	<b>-2</b>	<b>-1</b>	<b>0</b>	<b>1/2/3/4/5</b>	<b>7/9/11</b>	<b>13</b>	
<b>Ambulatory Assessments</b>							
Discontinuation symptoms (GEEE <sub>ACT</sub> )*					-----		
Expectations (GEEE <sub>EXP</sub> )					-----		
Mood (PHQ-2)					-----		

## Discontinuation Emergent Signs and Symptoms Scale (DESS)

Absetzerscheinungen					DESS   T2-T5				
<p>Im Folgenden sind einige mögliche Absetzerscheinungen aufgelistet. Bitte geben Sie an, wie stark Sie durch die angegebenen Beschwerden <b>in der letzten Woche, einschließlich heute</b>, beeinträchtigt waren bzw. ob diese vorhanden waren.</p> <p>(0) nicht vorliegend, (1) leicht, (2) mittel, (3) stark</p> <p>Bei Unsicherheit versuchen Sie bitte, sich trotzdem für eine Antwort - im Sinne einer Tendenz - zu entscheiden!</p>									
Absetzerscheinungen	Beeinträchtigung				Absetzerscheinungen	Beeinträchtigung			
	Nicht vorliegend	Leicht	Mittel	Stark		Nicht vorliegend	Leicht	Mittel	Stark
1. Nervosität oder Ängstlichkeit	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	11. Vergesslichkeit oder andere Gedächtnisstörungen	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
2. Gehobene Stimmung „High“ sein	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	12. Stimmungsschwankungen	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
3. Reizbarkeit	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	13. Schlafstörungen, Schlaflosigkeit	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
4. Plötzliche Stimmungverschlechterung	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	14. Vermehrtes Träumen oder Alpträume	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
5. Plötzliche Wutausbrüche	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	15. Vermehrtes Schwitzen	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
6. Plötzliche Panikattacken oder andere Angstzustände	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	16. Zittern, Schauern	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
7. Weinanfälle oder Weinerlichkeit	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	17. Muskelspannung oder -steifheit	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
8. Agitation (Aufgeregtheit, Bewegungsunruhe)	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	18. Muskelschmerzen	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
9. Unwirklichkeitsgefühle, „Losgelöstsein“	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	19. Unruhegefühl in den Beinen	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
10. Verwirrtheit oder Konzentrationsstörungen	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	20. Muskelkrämpfe, -spasmen oder -zuckungen	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3

	Nicht vorliegend	Leicht	Mittel	Stark		Nicht vorliegend	Leicht	Mittel	Stark
21. Erschöpfung, Müdigkeit	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	34. Erbrechen	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
22. Unsicherer Gang oder Koordinationsstörungen	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	35. Übelkeit	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
23. Verschwommenes Sehen	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	36. Durchfall	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
24. Gereizte, entzündete Augen	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	37. Bauchkrämpfe	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
25. Unkontrollierbare Mund- oder Zungenbewegungen	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	38. Blähungen	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
26. Probleme beim Sprechen oder undeutliche Aussprache	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	39. Ungewöhnliche Sehnehmungen (Lichter, Farben, geometrische Formen, usw.)	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
27. Kopfschmerzen	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	40. Brennen, Taubheits-Kribbelgefühl	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
28. Vermehrte Speichelbildung	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	41. Ungewöhnliche Geräuschempfindlichkeit	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
29. Benommenheit, Gleichgewichtstörungen, Schwindel	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	42. Klingeln oder andere Ohrengeräusche	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3

<p>30. Laufende Nase</p> <p><input type="checkbox"/> 0   <input type="checkbox"/> 1   <input type="checkbox"/> 2   <input type="checkbox"/> 3</p>	<p>43. Ungewöhnliche Geruchs- oder Geschmacksempfindungen</p> <p><input type="checkbox"/> 0   <input type="checkbox"/> 1   <input type="checkbox"/> 2   <input type="checkbox"/> 3</p>
<p>31. Kurzatmigkeit, nach Luft schnappen</p> <p><input type="checkbox"/> 0   <input type="checkbox"/> 1   <input type="checkbox"/> 2   <input type="checkbox"/> 3</p>	<p>44. Gefühl von Stromschlägen im Kopf/ im Körper</p> <p><input type="checkbox"/> 0   <input type="checkbox"/> 1   <input type="checkbox"/> 2   <input type="checkbox"/> 3</p>
<p>32. Frösteln oder Schüttelfrost</p> <p><input type="checkbox"/> 0   <input type="checkbox"/> 1   <input type="checkbox"/> 2   <input type="checkbox"/> 3</p>	<p>45. Sonstiges:</p> <p><input type="checkbox"/> 0   <input type="checkbox"/> 1   <input type="checkbox"/> 2   <input type="checkbox"/> 3</p>
<p>33. Fieber</p> <p><input type="checkbox"/> 0   <input type="checkbox"/> 1   <input type="checkbox"/> 2   <input type="checkbox"/> 3</p>	<p>46. Sonstiges:</p> <p><input type="checkbox"/> 0   <input type="checkbox"/> 1   <input type="checkbox"/> 2   <input type="checkbox"/> 3</p>

# GEEE<sub>pre</sub>-Fragebogen

## GEEE<sub>PRE</sub> Vorerfahrungen (T0)

### Med. Info & deskriptive/ qualitative Angaben

GEEE<sub>PRE</sub> | T0

Im folgenden Abschnitt geht es darum, welche **früheren Erfahrungen** Sie mit dem **Absetzen von Antidepressiva** gemacht haben. Dabei interessieren uns auch Ihre Erfahrungen mit Absetzversuchen, vollständigem oder erfolgreichem Absetzen und dem Absetzprozess von Antidepressiva insgesamt.

**Absetzversuch** bedeutet, dass Sie das Ziel verfolgten, ein Antidepressivum vollständig abzusetzen, und in diesem Zuge bereits mit dem Absetzprozess begonnen haben (also bspw. die Dosis des Antidepressivums schrittweise reduziert oder abrupt vom einen Tag auf den anderen abgesetzt). Dabei ist nicht ausschlaggebend, ob Sie das Antidepressivum letztlich vollständig oder nicht vollständig abgesetzt haben.

Mit „**vollständigem**“ **Absetzen** ist gemeint, dass Sie die Dosis eines Antidepressivums abrupt oder schrittweise bis auf „0“ reduziert und abschließend min. 1 Tag überhaupt kein Antidepressivum mehr eingenommen haben.

Mit „**erfolgreichem**“ **Absetzen** ist gemeint, dass Sie nach dem vollständigen Absetzen längere Zeit kein Antidepressivum mehr eingenommen haben und es Ihnen mehrere Wochen auch ohne Antidepressivum „gut“ ging.

Unter dem Überbegriff **Absetzprozess** verstehen wir den gesamten Ablauf eines Absetzzyklus: von Ihrer Entscheidung, ein Antidepressivum abzusetzen, über die Umsetzung des Absetzens, bis hin zu dem Endpunkt, an dem Sie das Antidepressivum entweder vollständig abgesetzt oder Ihren Absetzversuch abgebrochen haben.

Im Folgenden sind mit Absetzen oder Absetzversuchen **nicht gemeint**: eine Dosisreduktion ohne das Ziel, das Antidepressivum gänzlich abzusetzen, oder das Umstellen auf ein anderes Antidepressivum.

1. Wann haben Sie erstmalig ein Antidepressivum eingenommen?

\_\_\_\_ Monat/ \_\_\_\_ Jahr

2. Haben Sie schon einmal ein Antidepressivum abgesetzt oder versucht es abzusetzen?

*Wenn Sie mehrere Antidepressiva gleichzeitig einnehmen, wählen Sie bitte auch dann „Ja“, wenn das Absetzen/ der Absetzversuch nur auf eines Ihrer Antidepressiva zutrifft.*

- Ja, ich habe schon einmal/ mehrfach abgesetzt bzw. es versucht.  
 Nein, ich habe noch nie abgesetzt und es auch noch nie versucht.

→ **wenn nein**: Sprung zu GEEEact Einnahme AD

**2.a. Wenn 2 = „Ja“**

2.a. Wie viele Präparate von Antidepressiva haben Sie zu Beginn Ihres letzten Absetzprozesses eingenommen?

*Wenn Sie zu Beginn Ihres letzten Absetzprozesses lediglich ein Präparat eingenommen haben, geben Sie bitte „1“ an.*

\_\_\_\_\_ Präparat(e)

**2.b. Wenn 2 = „Ja“**

2.b. Wie viele der Präparate von Antidepressiva, die Sie zu Beginn Ihres letzten Absetzprozesses eingenommen haben, wollten Sie absetzen?

*Wenn Sie zu Beginn Ihres letzten Absetzprozesses lediglich ein Präparat eingenommen haben, geben Sie bitte „1“ an.*

\_\_\_\_\_ Präparat(e)

3. Wann haben Sie zuletzt ein Antidepressivum abgesetzt oder versucht es abzusetzen?

\_\_\_\_\_ Monat/ \_\_\_\_\_ Jahr

4. Wie häufig haben Sie bislang insgesamt, also seitdem Sie mit der Einnahme von Antidepressiva begonnen haben, ein Antidepressivum abgesetzt oder versucht es abzusetzen?

\_\_\_\_\_ Mal

5. Wie häufig haben Sie in den letzten 12 Monaten ein Antidepressivum abgesetzt oder versucht es abzusetzen?

\_\_\_\_\_ Versuche

6. Mit Bezug auf Ihren letzten Absetzprozess, haben Sie das Antidepressivum vollständig abgesetzt, sodass Sie die Dosis eines Antidepressivums abrupt oder schrittweise bis auf „0“ reduziert haben und abschließend min. 1 Tag überhaupt kein Antidepressivum mehr eingenommen haben?

*Wenn Sie eines von mehreren Antidepressiva vollständig abgesetzt haben, wählen Sie bitte ebenfalls „Ja“.*

Ja, ich habe das Antidepressivum **vollständig** abgesetzt.

Nein, ich habe das Antidepressivum **nicht vollständig** abgesetzt.

7. Mit Bezug auf Ihren letzten Absetzprozess, konnten Sie das Antidepressivum erfolgreich absetzen, sodass Sie anschließend eine längere Zeit kein Antidepressivum mehr eingenommen haben und es Ihnen mehrere Wochen auch ohne Antidepressivum „gut“ ging?

Wenn Sie eines von mehreren Antidepressiva erfolgreich abgesetzt haben, wählen Sie bitte ebenfalls „Ja“.

- Ja, ich habe das Antidepressivum **erfolgreich** abgesetzt.
- Nein, ich habe das Antidepressivum **nicht erfolgreich** abgesetzt.

**Wenn 7. „Vollständig abgesetzt“ = Ja (nach Frage 7!)**

7a. Wie lange haben Sie nach Ihrem letzten Absetzen kein Antidepressivum eingenommen?

Wenn Sie eines von mehreren Antidepressiva vollständig abgesetzt haben, aber ein oder mehrere Präparate weiterhin eingenommen haben, geben Sie bitte „0 Tage und 0 Monate und 0 Jahre“ an.

\_\_\_\_\_ Tage und \_\_\_\_\_ Monate und \_\_\_\_\_ Jahre

8. Warum haben Sie das Antidepressivum nach Ihrem letzten Absetzprozess wieder angesetzt/ aufdosiert?

„Wieder angesetzt“ bedeutet, dass Sie nach einer Einnahmepause wieder angefangen haben das Antidepressivum einzunehmen. „Wieder aufdosiert“ bedeutet, dass Sie das Antidepressivum nach einer Reduktion der Dosis wieder in einer höheren Dosis eingenommen haben.

- (Wieder-)Auftreten depressiver Symptome.
- Unangenehme Absetzerscheinungen.
- Trifft nicht zu. Ich hatte lediglich eines von mehreren Antidepressiva abgesetzt. Ich habe dieses Antidepressivum nicht wieder angesetzt/ aufdosiert.
- Sonstiges: \_\_\_\_\_

9. Mit Bezug auf Ihren letzten Absetzprozess, haben Sie Ihr Antidepressivum eigenständig oder begleitet abgesetzt?

- Eigenständig

Unter ärztlicher Begleitung

Sonstiges: \_\_\_\_\_

10. Mit Bezug auf Ihren letzten Absetzprozess, wie haben Sie Ihr Antidepressivum abgesetzt?

*Bitte kreuzen Sie die Option an, die am ehesten auf Sie zutrifft.*

Abrupt, von einem Tage auf den anderen

Dosisreduktion über mehrere Tage, Wochen oder Monate

**Wenn 10. = „Dosisreduktion“**

10.a. Mit Bezug auf Ihren letzten Absetzprozess, wie haben Sie die Dosis Ihres Antidepressivums reduziert?

Schrittweise: Ich habe die Dosis nach und nach reduziert (bspw. jeden Tag oder jede Woche eine niedrigere Dosis eingenommen) und dabei jeden Tag mein Antidepressivum eingenommen.

Intermittierend: Ich habe die Dosis nach und nach reduziert und dabei tageweise kein Antidepressivum eingenommen.

Sonstiges: \_\_\_\_\_

11. Mit Bezug auf Ihren letzten Absetzprozess, über welchen Zeitraum haben Sie das Antidepressivum abgesetzt bzw. versucht es abzusetzen?

*Bitte geben Sie einen möglichst genauen Zeitraum an (also Tage, Monate und ggf. Jahre). Erinnern Sie lediglich die Anzahl der Monate, aber nicht die der Tage, dann geben Sie „0“ Tage an und die entsprechende Anzahl an Monaten. Haben Sie beispielsweise über ca. zweieinhalb Monate das Antidepressivum abgesetzt, geben Sie „15 Tage und 2 Monate und 0 Jahre“ an.*

\_\_\_\_\_ Tage und \_\_\_\_\_ Monate und \_\_\_\_\_ Jahre

12. Mit Bezug auf Ihren letzten Absetzprozess, wer hat das Absetzen des Antidepressivums initiiert?

Ich selbst

Mein/e verschreibende/r Behandler/in

Das Absetzen war ein Versehen (bspw. „vergessen Rezept einzulösen“)

Sonstiges: \_\_\_\_\_

13. Wie positiv schätzen Sie Ihre bisherige Erfahrung mit dem Absetzen von Antidepressiva insgesamt ein?

Überhaupt keine positive Erfahrung	<input type="checkbox"/>	Maximal positive Erfahrung										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

Kommentar: \_\_\_\_\_

14. Wie negativ schätzen Sie Ihre bisherige Erfahrung mit dem Absetzen von Antidepressiva insgesamt ein?

Überhaupt keine negative Erfahrung	<input type="checkbox"/>	Maximal negative Erfahrung										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

Kommentar: \_\_\_\_\_

Im folgenden Abschnitt geht es darum, ob und wie sich Ihr Befinden durch Ihren letzten Absetzprozess insgesamt verändert hat.

Der Absetzprozess umfasst den gesamten Absetzzyklus: Von Ihrer Entscheidung, ein Antidepressivum abzusetzen, über die Umsetzung des Absetzens, bis hin zu dem Endpunkt, an dem Sie das Antidepressivum entweder vollständig abgesetzt oder Ihren Absetzversuch abgebrochen haben.

Eine **Verbesserung Ihres Befindens** kann beispielsweise meinen, dass sich die Nebenwirkungen Ihres Antidepressivums verringert haben könnten. Eine **Verschlechterung Ihres Befindens** kann vorliegen, wenn sich zum Beispiel Ihre depressiven Beschwerden verschlechtert haben sollten. Mit **Nebenwirkungen** sind mögliche Absetzbeschwerden gemeint.

→ **wenn keine Absetzerfahrung:** Sprung zu GEEAct Einnahme AD

1. Wie viel **Verbesserung** Ihres Befindens haben Sie durch Ihren letzten Absetzprozess insgesamt erfahren?

keine Verbesserung            größte vorstellbare  
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Verbesserung

2. Wie viel **Verschlechterung** Ihres Befindens haben Sie durch Ihren letzten Absetzprozess insgesamt erfahren?

keine Verschlechterung            größte vorstellbare  
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Verschlechterung

3. Wie viel **Nebenwirkungen** haben Sie durch Ihren letzten Absetzprozess insgesamt erfahren?

keine Nebenwirkungen            größte vorstellbare  
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Nebenwirkungen

Im folgenden Abschnitt geht es darum, ob und wie sich Ihr Befinden durch die Einnahme Ihres Antidepressivums insgesamt verändert hat. Beziehen Sie sich dabei bitte auf Ihren aktuellen Einnahmezyklus, also den Zeitraum, seitdem Sie Ihr aktuelles Präparat einnehmen. Ob sich die Dosis im Rahmen Ihres aktuellen Einnahmezyklus verändert hat, ist nicht ausschlaggebend.

1. Wie viel **Verbesserung** Ihres Befindens haben Sie durch die Einnahme Ihres Antidepressivums insgesamt erfahren?

keine Verbesserung            größte vorstellbare  
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Verbesserung

2. Wie viel **Verschlechterung** Ihres Befindens haben Sie durch die Einnahme Ihres Antidepressivums insgesamt erfahren?

keine Verschlechterung            größte vorstellbare  
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Verschlechterung

3. Wie viele **Nebenwirkungen** haben Sie durch die Einnahme Ihres Antidepressivums insgesamt erfahren?

keine Nebenwirkungen            größte vorstellbare  
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Nebenwirkungen

## GEEE<sub>act</sub>-Fragebogen: T1

Nur T1:

Im folgenden Abschnitt geht es darum, welche Veränderungen in Ihrem Befinden Sie durch die Behandlung im Rahmen Ihrer Teilnahme an der FAB-Studie bislang erfahren haben. Diese Veränderungen beziehen sich auf die einwöchige Weitereinnahme Ihres Antidepressivums mit verändertem Aussehen, aber identischem Wirkstoff und gleicher Dosierung.

Sie haben noch nicht begonnen, Ihr Antidepressivum abzusetzen.

Eine **Verbesserung Ihres Befindens** kann beispielsweise meinen, dass sich die Nebenwirkungen Ihres Antidepressivums verringert haben könnten. Eine **Verschlechterung Ihres Befindens** kann vorliegen, wenn sich zum Beispiel Ihre depressiven Beschwerden verschlechtert haben sollten. Mit **Nebenwirkungen** sind mögliche Absetzbeschwerden gemeint.

1. Wie viel **Verbesserung** Ihres Befindens haben Sie durch die Weiterinnahme mit verändertem Aussehen, aber identischem Wirkstoff und gleicher Dosierung erfahren?

keine             größte  
Verbesserung 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 vorstellbare  
Verbesserung

2. Wie viel **Verschlechterung** Ihres Befindens haben Sie durch die Weiterinnahme mit verändertem Aussehen, aber identischem Wirkstoff und gleicher Dosierung erfahren?

keine             größte  
Verschlechterung 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 vorstellbare  
Verschlechterung

3. Wie viele **Nebenwirkungen** haben Sie durch die Weiterinnahme mit verändertem Aussehen, aber identischem Wirkstoff und gleicher Dosierung erfahren?

keine             größte  
Nebenwirkungen 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 vorstellbare  
Nebenwirkungen

## GEEE<sub>act</sub>-Fragebogen: T2-T5

GEEE<sub>ACT</sub> | T2-T5

Im folgenden Abschnitt geht es darum, wie sich das Absetzen Ihres Antidepressivums auf Ihr Befinden in der letzten Woche ausgewirkt hat.

Eine **Verbesserung Ihres Befindens** kann beispielsweise meinen, dass sich die Nebenwirkungen Ihres Antidepressivums verringert haben könnten. Eine **Verschlechterung Ihres Befindens** kann vorliegen, wenn sich zum Beispiel Ihre depressiven Beschwerden verschlechtert haben sollten. Mit **Nebenwirkungen** sind mögliche Absetzbeschwerden gemeint.

1. Wie viel **Verbesserung** Ihres Befindens haben Sie durch das Absetzen Ihres Antidepressivums erfahren?

keine             größte  
Verbesserung 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 vorstellbare  
Verbesserung

2. Wie viel **Verschlechterung** Ihres Befindens haben Sie durch das Absetzen Ihres Antidepressivums erfahren?

keine             größte  
Verschlechterung 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 vorstellbare  
Verschlechterung

3. Wie viele **Nebenwirkungen** haben Sie durch das Absetzen Ihres Antidepressivums erfahren?

keine             größte  
Nebenwirkungen 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 vorstellbare  
Nebenwirkungen

## Perceived-Stress-Scale-Fragebogen (PSS-10)

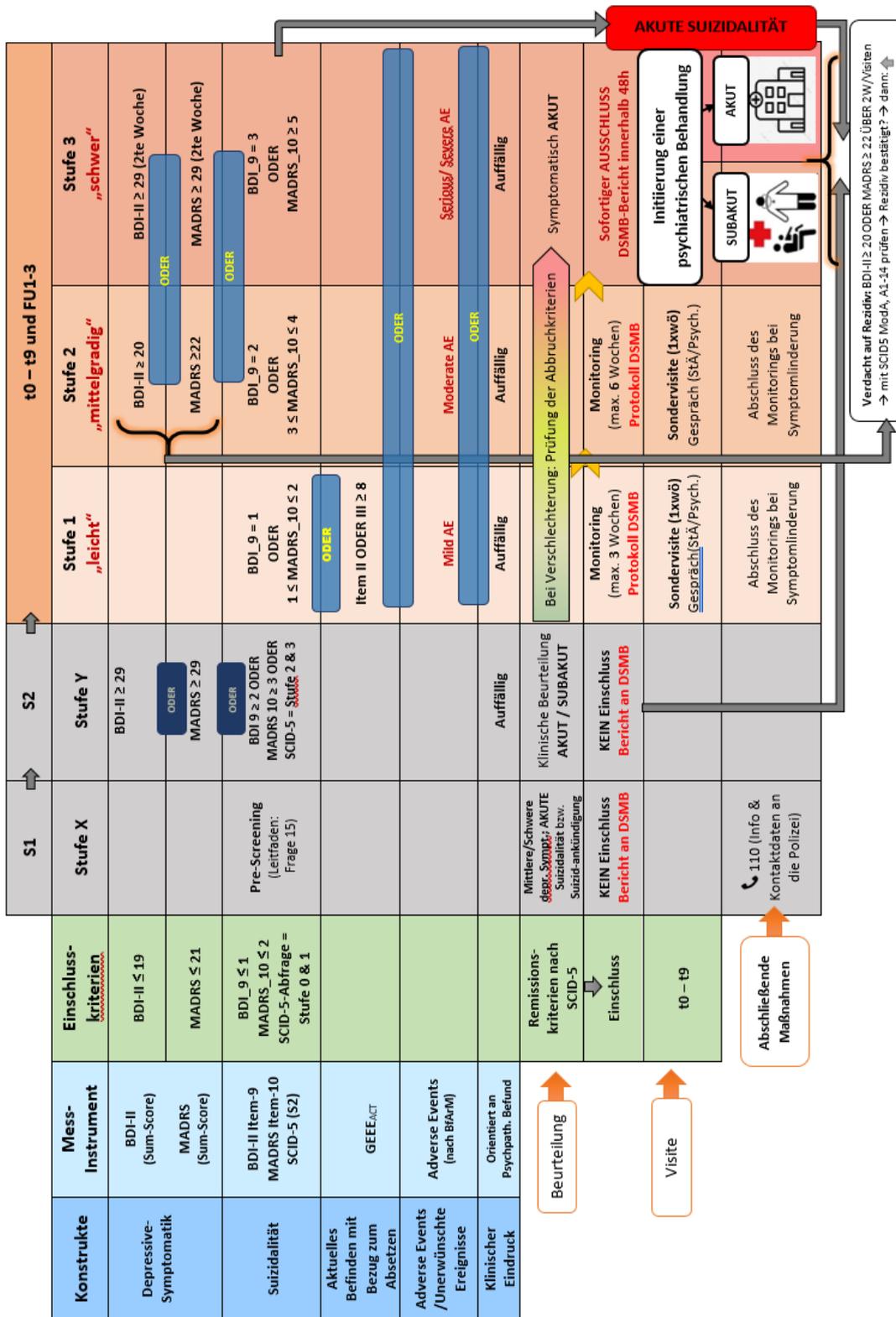
### Wahrgenommener Stress

PSS-10 | T0

Kreuzen Sie bitte das Kästchen an, das Ihrer Zustimmung am besten entspricht.

	Nie	Fast nie	Manch- mal	Ziemic h oft	Sehr oft
1. Wie oft wurden Sie im letzten Monat von unerwarteten Ereignissen überrascht?	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
2. Wie oft hatten Sie im letzten Monat das Gefühl, dass es Ihnen nicht möglich ist, wichtige Dinge in Ihrem Leben zu kontrollieren?	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
3. Wie oft haben Sie sich im letzten Monat nervös oder „gestresst“ gefühlt?	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
4. Wie oft haben Sie sich im letzten Monat zuversichtlich gefühlt, dass Sie in der Lage sind, persönlichen Problemen zu regeln?	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
5. Wie oft hatten Sie im letzten Monat das Gefühl, dass die Dinge in Ihrem Leben genauso laufen, wie sie es sollten?	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
6. Wie oft hatten Sie im letzten Monat das Gefühl, dass Sie mit anfallenden Aufgaben nicht zu Rande kommen?	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
7. Wie oft waren Sie in der Lage, mit Widrigkeiten des Lebens kontrolliert umzugehen?	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
8. Wie oft fühlten Sie sich als Herr der Lage?	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
9. Wie oft haben Sie sich über Dinge geärgert, die außerhalb Ihrer Kontrolle lagen?	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
10. Wie oft hatten Sie das Gefühl, dass sich Schwierigkeiten so sehr auf türmten, dass sie Ihnen über den Kopf wachsen?	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>

# Safety-Protokoll



## 11. Literaturverzeichnis

- (BFARM), B. F. A. U. M. 2023. *SAEs und DDs melden in klinischen Prüfungen und Leistungsstudien* [Online]. Bonn, Köln Available: [https://www.bfarm.de/DE/Medizinprodukte/Antraege-und-Meldungen/SAE-melden/\\_node.html](https://www.bfarm.de/DE/Medizinprodukte/Antraege-und-Meldungen/SAE-melden/_node.html) [Stand: 03.09.2024, 11:43].
- ADLI, M. & HAUTZINGER, M. 2022. *Praxishandbuch Depression: Ursachen-Diagnostik-Therapie*, Elsevier Health Sciences.
- BALDINGER, P., KRANZ, G., HÖFLICH, A., SAVLI, M., STEIN, P., LANZENBERGER, R. & KASPER, S. 2013. Hormonersatztherapie und deren Wirkung auf Psyche und Gehirn *Der Nervenarzt*, 84, 14-19.
- BAUER, M. & WHYBROW, P. C. 2021. Role of thyroid hormone therapy in depressive disorders. *J Endocrinol Invest*, 44, 2341-2347.
- BAUMANN, P., ZULLINO, D. & EAP, C. B. Pharmakokinetik und therapeutisches Monitoring von Antidepressiva. In: LAUX, G., ed. *Depression 2000, 2002// 2002* Berlin, Heidelberg. Springer Berlin Heidelberg, 37-50.
- BENKERT, O. H., H. 2021. *Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie*, Springer Berlin, Heidelberg.
- BHAT, V. & KENNEDY, S. H. 2017. Recognition and management of antidepressant discontinuation syndrome. *J Psychiatry Neurosci*, 42, E7-E8.
- BRANDL, E. J. & MENKE, A. 2019. Wichtige Wechselwirkungen von Psychopharmaka. *InFo Neurologie & Psychiatrie*, 21, 36-41.
- BRANDT, L., HENSSLER, J. & GUTWINSKI, S. 2020. Entstehung, Merkmale, Prävention und Behandlung von Absetzphänomenen. *InFo Neurologie+ Psychiatrie*, 22, 26-35.
- BSCHOR, T., BONNET, U., PITZER, M., BAETHGE, C., LIEB, K., GERTZ, H. J. & MÜLLER-OERLINGHAUSEN, B. 2022. Absetzen von Antidepressiva – Absetzsymptome und Rebound-Effekte. *Der Nervenarzt*, 93, 93-101.
- BUNDESÄRZTEKAMMER (BÄK), K. B. K., ARBEITSGEMEINSCHAFT DER WISSENSCHAFTLICHEN MEDIZINISCHEN FACHGESELLSCHAFTEN (AWMF). 2022. Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression - Langfassung, Version 3.1.
- CORTESE, F., GESUALDO, M., CORTESE, A., CARBONARA, S., DEVITO, F., ZITO, A., RICCI, G., SCICCHITANO, P. & CICCONE, M. M. 2016. Rosuvastatin: Beyond the cholesterol-lowering effect. *Pharmacol Research*, 107, 1-18.
- CROWE, M., INDER, M. & MCCALL, C. 2023. Experience of antidepressant use and discontinuation: A qualitative synthesis of the evidence. *J Psychiatr Ment Health Nurs.*, 30, 21-34.
- CUBALA, W. J., LANDOWSKI, J. & SPRINGER, J. 2013. [Discontinuation-Emergent Signs and Symptoms Inventory--Polish translation of the discontinuation signs and symptoms checklist]. *Psychiatr Pol*, 47, 715-25.

- DAVIES, J. & READ, J. 2019. A systematic review into the incidence, severity and duration of antidepressant withdrawal effects: Are guidelines evidence-based? *Addict Behav*, 97, 111-121.
- DE LUCA, A. 1997. Pantoprazol. *pharma-kritik*, 19.
- DGPPN, B., KBV, AWMF (HRSG.) FÜR DIE LEITLINIENGRUPPE UNIPOLARE DEPRESSION\*. 2015. S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression - Langfassung, 2. Auflage. Version 5.
- DGPPN, B., KBV, AWMF (HRSG.) FÜR DIE LEITLINIENGRUPPE UNIPOLARE DEPRESSION\*. 2017 S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Kurzfassung, 2. Auflage. Version 1.
- EDINOFF, A. N., AKULY, H. A., HANNA, T. A., OCHOA, C. O., PATTI, S. J., GHAFAR, Y. A., KAYE, A. D., VISWANATH, O., URITS, I., BOYER, A. G., CORNETT, E. M. & KAYE, A. M. 2021. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Adverse Effects: A Narrative Review. *Neurol Int*, 13, 387-401.
- EINECKE, D. 2019. Problem liegt oft in kleinen Atemwegen. *Pneumo News*, 11, 54-54.
- FAVA, G. A., BENASI, G., LUCENTE, M., OFFIDANI, E., COSCI, F. & GUIDI, J. 2018. Withdrawal Symptoms after Serotonin-Noradrenaline Reuptake Inhibitor Discontinuation: Systematic Review. *Psychother Psychosom*, 87, 195-203.
- FIATURI, N. & GREENBLATT, D. J. 2019. Therapeutic Drug Monitoring of Antidepressants. In: MACALUSO, M. & PRESKORN, S. H. (eds.) *Antidepressants: From Biogenic Amines to New Mechanisms of Action*. Cham: Springer International Publishing.
- FIRST, M. B., WILLIAMS, J. B. W., BENJAMIN, L. S. & SPITZER, R. L. 2016. *Structured clinical interview for DSM-5® personality disorders (SCID-5-PD) : [with the structured clinical interview for DSM-5® screening personality questionnaire (SCID-5-SPQ)*, Arlington, VA, American Psychiatric Association Publishing.
- FURUKAWA, T. A., CIPRIANI, A., COWEN, P. J., LEUCHT, S., EGGER, M. & SALANTI, G. 2019. Optimal dose of selective serotonin reuptake inhibitors, venlafaxine, and mirtazapine in major depression: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Lancet Psychiatry*, 6, 601-609.
- GBR, I. I. F. M. D. B.-P. 2022. *Wirkstoffbestimmung von Psychopharmaka Teil IV Pharmakologische Besonderheiten ausgewählter SSRI und SSNRI* [Online]. Available: <https://www.imd-berlin.de/fachinformationen/diagnostikinformationen/wirkstoffbestimmung-von-psychofarmaka-teil-iv> [Stand: 20.05.2024, 14:48].
- GONDA, X., DOME, P., NEILL, J. C. & TARAZI, F. I. 2021. Novel antidepressant drugs: Beyond monoamine targets. *CNS Spectr*, 1-10.
- GRUNDER, G., BAUMANN, P., CONCA, A., ZERNIG, G., HIEMKE, C. & AGNP, T. D.-G. D. 2014. [Therapeutic drug monitoring in psychiatry. A brief summary of the new consensus paper by the task force on TDM of the AGNP]. *Nervenarzt*, 85, 847-55.

- GÜSSREGEN, B. 2019. LC-MS. In: GRESSNER, A. M. & ARNDT, T. (eds.) *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- HARVEY, B. H. & SLABBERT, F. N. 2014. New insights on the antidepressant discontinuation syndrome. *Hum Psychopharmacol*, 29, 503-16.
- HAUTZINGER, M., KELLER, F. & KÜHNER, C. 2006. Das Beck Depressionsinventar II: Deutsche Bearbeitung und Handbuch zum BDI II [The Beck Depression Inventory II: German version of the BDI II]. *Frankfurt, Germany: HarcourtTest Services*.
- HENSSLER, J., HEINZ, A., BRANDT, L. & BSCHOR, T. 2019. Antidepressant Withdrawal and Rebound Phenomena. *Dtsch Arztebl Int*, 116, 355-361.
- HIEMKE, C. Therapeutisches Drug Monitoring unter dem Aspekt des Qualitätsmanagements. In: GASTPAR, M. & MÜLLER, W. E., eds. *Depressionen, 2002// 2002* Berlin, Heidelberg. Springer Berlin Heidelberg, 97-103.
- HOMMERS, L. 2018. *SSRI und SSNRI* [Online]. IHP Institut für Hämostaseologie und Pharmakologie MVZ GmbH. Available: <https://www.ihp-labor.de/upload/201001-ihp-diaginfo-ssri-und-ssnri.pdf> [Stand: 20.04.2024, 20:36].
- HOROWITZ, M. A., FRAMER, A., HENGARTNER, M. P., SØRENSEN, A. & TAYLOR, D. 2023. Estimating Risk of Antidepressant Withdrawal from a Review of Published Data. *CNS Drugs*, 37, 143-157.
- KLEIN, E. M., BRAHLER, E., DREIER, M., REINECKE, L., MULLER, K. W., SCHMUTZER, G., WOLFLING, K. & BEUTEL, M. E. 2016. The German version of the Perceived Stress Scale - psychometric characteristics in a representative German community sample. *BMC Psychiatry*, 16, 159.
- KLOTZ, U. 1983. [Individualization of drug dosage by therapeutic monitoring in plasma and the application of pharmacokinetic principles]. *J Clin Chem Clin Biochem*, 21, 649-58.
- KÖHLER, S., ARNDT, A., STERZER, P. & BSCHOR, T. 2013. Differenzialindikation von Antidepressiva. *Fortschritte der Neurologie· Psychiatrie*, 81, 104-118.
- LAUX, G. 2016. Depressive Störungen. In: MÖLLER, H.-J., LAUX, G. & KAPFFHAMMER, H.-P. (eds.) *Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie: Band 1: Allgemeine Psychiatrie Band 2: Spezielle Psychiatrie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- LAUX, G. & DIETMAIER, O. 2012. *Praktische Psychopharmakotherapie*, Elsevier, Urban & Fischer.
- LENZ, F., BAUER, M. & RITTER, P. 2018. Nebenwirkungen der neuen Antidepressiva. *Fortschritte der Neurologie· Psychiatrie*, 86, 592-603.
- LINCOLN, T. M., SOMMER, D., QUAZZOLA, M., WITZGALL, T. & SCHLIER, B. 2021. Predictors of successful discontinuation of antipsychotics and antidepressants. *Psychol Med*, 1-11.

- LOCHMANN, D. & RICHARDSON, T. 2019. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Handb Exp Pharmacol*, 250, 135-144.
- MACALUSO, M. & PRESKORN, S. H. 2019. Antidepressants. *From biogenic amines to new mechanisms of action*. Available at: <http://www.springer.com/series/164>.
- MEISEL, S., SHAMISS, A. & ROSENTHAL, T. 1994. Clinical pharmacokinetics of ramipril. *Clin Pharmacokinet*, 26, 7-15.
- MONTGOMERY, S. A., SMEYATSKY, N., DE RUITER, M. & MONTGOMERY, D. 1985. Profiles of antidepressant activity with the montgomery-asberg depression rating scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 72, 38-42.
- MÜLLER, A. F., T. 2021. *Combined N-of-1 Trials to Assess Open-Label Placebo Treatment for Antidepressant Discontinuation Symptoms (FAB)* [Online]. ClinicalTrials.gov. Available: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05051995?cond=n-of-1&draw=2&rank=4> [Stand: 03.09.2024, 17:35].
- NESTORIUC, Y. 2022. Erwartungseffekte beim Absetzen von Antidepressiva. *Psychotherapeut*, 67, 213-219.
- NUTT, D. J. 2002. Tolerability and safety aspects of mirtazapine. *Hum Psychopharmacol*, 17 Suppl 1, S37-41.
- QUILICHINI, J. B., REVET, A., GARCIA, P., BOUQUIE, R., HAMARD, J., YRONDI, A. & MONTASTRUC, F. 2022. Comparative effects of 15 antidepressants on the risk of withdrawal syndrome: A real-world study using the WHO pharmacovigilance database. *J Affect Disord*, 297, 189-193.
- RIEF, W., NESTORIUC, Y., MUELLER, E., HERMANN, C., SCHMIDT, K. & BINGEL, U. 2021. *Generic rating scale for previous treatment experiences, treatment expectations, and treatment effects (GEEE)*.
- RIZKALLA, M., KOWALKOWSKI, B. & PROZIALECK, W. C. 2020. Antidepressant Discontinuation Syndrome: A Common but Underappreciated Clinical Problem. *J Am Osteopath Assoc*.
- ROGAN, S. & KARSTENS, S. 2018. Verwendung der Begriffe Machbarkeits- bzw. Pilotstudien. *physioscience*, 14, 1-2.
- ROSENBAUM, J. F., FAVA, M., HOOG, S. L., ASCROFT, R. C. & KREBS, W. B. 1998. Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: a randomized clinical trial. *Biol Psychiatry*, 44, 77-87.
- ROUSKOVA, D., MITTMANN, K., SCHUMACHER, U., DIETRICH, H. & ZIMMERMANN, T. 2015. Effectiveness, tolerability and acceptance of a low-dosed estradiol/dienogest formulation (Lafamme 1 mg/2 mg) for the treatment of menopausal complaints: a non-interventional observational study over 6 cycles of 28 days. *Gynecol Endocrinol*, 31, 560-4.
- SCHWABE, U. P., D.; LUDWIG, W-D.; KLAUBER, J. 2018. *Arzneiverordnungs-Report 2018*, Springer-Verlag GmbH Deutschland.

- SHEDDEN-MORA, M. C., ALBERTS, J., PETRIE, K. J., LAFERTON, J. A., VON BLANCKENBURG, P., KOHLMANN, S., NESTORIUC, Y. & LÖWE, B. 2023. The Treatment Expectation Questionnaire (TEX-Q): Validation of a generic multidimensional scale measuring patients' treatment expectations. *Plos one*, 18, e0280472.
- SOUTHARD, B. T. & AL KHALILI, Y. 2023. Promethazine. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.
- STAHL, S. M., GRADY, M. M., MORET, C. & BRILEY, M. 2005. SNRIs: their pharmacology, clinical efficacy, and tolerability in comparison with other classes of antidepressants. *CNS Spectr*, 10, 732-47.
- STEWART-BROWN, S. & JANMOHAMED, K. 2008. Warwick-Edinburgh mental well-being scale. *User guide. Version*, 1.
- TAO, S. H., REN, X. Q., ZHANG, L. J. & LIU, M. Y. 2021. Association between common cardiovascular drugs and depression. *Chin Med J (Engl)*, 134, 2656-2665.
- THURFAH, J. N., CHRISTINE, BAGASKHARA, P. P., ALFIAN, S. D. & PUSPITASARI, I. M. 2022. Dietary Supplementations and Depression. *J Multidiscip Healthc*, 15, 1121-1141.
- UNTERECKER, S., HEFNER, G., BAUMANN, P., GRUNDER, G., BERGEMANN, N., CLEMENT, H. W., CONCA, A., DECKERT, J., DOMSCHKE, K., ECKERMANN, G., EGBERTS, K., GERLACH, M., GREINER, C., HAEN, E., HAVEMANN-REINECKE, U., HELMER, R., JANSSEN, G., JAQUENOUD, E., LAUX, G., MESSER, T., MOSSNER, R., MULLER, M. J., PAULZEN, M., PFUHLMANN, B., RIEDERER, P., SARIA, A., SCHOPPEK, B., SCHORETSANITIS, G., SCHWARZ, M., GRACIA, M. S., STEGMANN, B., STEIMER, W., STINGL, J. C., UHR, M., ULRICH, S., WASCHGLER, R., ZERNIG, G., ZUREK, G. & HIEMKE, C. 2019. [Therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology : Summary of the consensus guidelines 2017 of the TDM task force of the AGNP]. *Nervenarzt*, 90, 463-471.
- WARNER, C. H., BOBO, W., WARNER, C., REID, S. & RACHAL, J. 2006. Antidepressant discontinuation syndrome. *Am Fam Physician*, 74, 449-56.
- WEAVER, C. M., ALEXANDER, D. D., BOUSHEY, C. J., DAWSON-HUGHES, B., LAPPE, J. M., LEBOFF, M. S., LIU, S., LOOKER, A. C., WALLACE, T. C. & WANG, D. D. 2016. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int*, 27, 367-76.
- WEWETZER, C., WARNKE, A. & GERLACH, M. 2004. Antidepressiva. *Neuro-Psychopharmaka im Kindes-und Jugendalter: Grundlagen und Therapie*, 69-93.
- WYSKA, E. 2019. Pharmacokinetic considerations for current state-of-the-art antidepressants. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 15, 831-847.
- ZWIEBEL, S. J. & VIGUERA, A. C. 2022. Discontinuing antidepressants: Pearls and pitfalls. *Cleve Clin J Med*, 89, 18-26.

## **12. Erklärung des Eigenanteils**

Diese Dissertation wurde im Rahmen der FAB-Studie am Institut für Systemische Neurowissenschaften des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf verfasst. Die an der Studie mitwirkenden Personen sind Ärztin:innen, Psycholog:innen und Doktorand:innen.

Die Rekrutierung von Patient:innen, Datenerhebung, -sammlung und -speicherung wird gemeinsam von den Mitarbeiter:innen durchgeführt. Die Blutentnahmen erfolgen ausschließlich durch medizinisch geschultes Personal, entsprechend den Ärzt:innen und medizinischen Doktorand:innen.

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation habe ich als Promovendin maßgebliche Beiträge zur Konzeption, Durchführung und Berichtsabfassung der Studie geleistet. Insbesondere war ich an der Patientenrekrutierung durch die Verteilung öffentlicher Flyer und der Gestaltung von Social-Media-Beiträgen beteiligt. Außerdem habe ich anteilig wöchentliche Studienvisiten durchgeführt und war somit für die Datenerhebung mitverantwortlich.

Gemeinsam mit meiner Betreuerin habe ich die Forschungsfrage unter Berücksichtigung der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion und relevanter Literatur formuliert. Basierend auf diesen Daten haben wir geeignete statistische Methoden und qualitative Auswertungsverfahren ausgewählt. Die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftler:innen beschränkte sich auf spezifische Beratungen und Austausch von Fachwissen.

Die Verfassung der Dissertation, einschließlich der Ergebnisdarstellung und der wissenschaftlichen Interpretation und Diskussion wurde vollständig von mir durchgeführt.

Zusammenfassend kann erklärt werden, dass der Eigenanteil an dieser Dissertation sowohl in der inhaltlichen als auch methodischen Ausarbeitung ausschlaggebend für die wissenschaftlichen Ergebnisse ist.

### **13. Eidesstattliche Versicherung**

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe, insbesondere ohne entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten, verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe. Das gilt insbesondere auch für alle Informationen aus Internetquellen.

Soweit beim Verfassen der Dissertation KI-basierte Tools („Chatbots“) verwendet wurden, versichere ich ausdrücklich, den daraus generierten Anteil deutlich kenntlich gemacht zu haben. Die „Stellungnahme des Präsidiums der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) zum Einfluss generativer Modelle für die Text- und Bilderstellung auf die Wissenschaften und das Förderhandeln der DFG“ aus September 2023 wurde dabei beachtet.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Datum

Unterschrift

## **14. Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich meinen besonderen Dank nachstehenden Personen aussprechen, deren Mithilfe mir die Anfertigung dieser Dissertation erleichtert hat:

Mein herzlicher Dank gilt zunächst meiner Doktormutter, Frau Prof. Dr. Stefanie Brassen, für ein spannendes Thema und für die Betreuung meiner Arbeit.

Besonders möchte ich mich bei Amke Müller, meiner Betreuerin bedanken, die mir stets mit Rat und Tat zur Seite stand, sowohl in fachlichen und organisatorischen als auch in vielen weiteren Belangen.

Außerdem möchte ich mich bei dem gesamten Team der FAB-Studie ganz herzlich für die gute und freundschaftliche Zusammenarbeit bedanken: Dr. Tahmine Fadai, Dr. Claire Warren, Henning Romberg und Angelika Jung.

Zu guter Letzt bin ich meiner Familie, meinen Freunden und besonders meiner Mutter dankbar dafür, dass sie mich in meinem beruflichen Werdegang stets unterstützt haben.