

ODTEGNITVENI SIMPTOMI OB PRENEHANJU JEMANJA ANTIDEPRESIVOV

WITHDRAWAL SYMPTOMS FOLLOWING DISCONTINUATION OF ANTIDEPRESSANTS

AVTORICA / AUTHOR:

mag. Maja Petre, mag. farm., spec.

*Univerzitetni klinični center Maribor, Centralna
lekarna, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: maja.petre@ukc-mb.si

1 UVOD

V letu 2021 je kar 8 % slovenske populacije prejemalo antidepresive, od tega kar v 15 % bolniki nad 65 let. Najpogosteje predpisani antidepresivi so že vrsto let iz skupine selektivnih inhibitorjev privzema serotonina (SSRI). Poraba antidepresivov zadnja leta v Sloveniji raste (1).

Klinične smernice za zdravljenje prve epizode depresije v večini priporočajo prekinitev zdravljenja po določenem ob-

POVZETEK

Ukinjanje antidepresivov lahko predstavlja izziv zaradi visokega tveganja za pojav odtegnitvenih simptomov. Najpogosteje so to: simptomi, podobni gripi, senzorične motnje, slabost, nespečnost, anksioznost in omotica. Lahko pride tudi do povratnih učinkov, ko se simptomi depresije začasno zelo okrepijo. Simptomi lahko nastopijo v 36 urah in trajajo več tednov. Pomembno je, da jih znamo razlikovati od nove epizode depresije. Pojavijo se pri približno polovici bolnikov in so lahko različno hudi. Raziskave so pokazale, da vsi antidepresivi ne povzročajo odtegnitvenih simptomov enako pogosto. Večje tveganje imajo venlafaksin, duloksetin in paroksetin. Za preprečitev odtegnitvenih reakcij je pomembno, da ukinjanje antidepresivov poteka postopno, v majhnih korakih, še zlasti pri najnižjih odmerkih. Simptome obvladujemo tako, da bolnik ponovno prejme predhodni odmerek antidepresiva, ukinjanje pa izvedemo še bolj postopoma.

KLJUČNE BESEDE:

antidepresivi, odtegnitveni simptomi, povratni učinki, ukinjanje

ABSTRACT

Discontinuing antidepressants can be challenging due to the high risk of withdrawal symptoms. The most common symptoms are flu-like symptoms, sensory disturbances, nausea, insomnia, anxiety, and possibly dizziness. Rebound effects can also appear, meaning the symptoms get more severe than if they were not treated with an antidepressant. Symptoms present within 36 hours and last for several days. Therefore, it is essential to know how to distinguish them from a new episode of depression. They occur in about half of the patients and can be of varying severity. Researchers have shown that not all antidepressants cause withdrawal symptoms at the same rate. Venlafaxine, duloxetine, and paroxetine have a higher risk. To prevent withdrawal reactions, tapering must take place gradually. Small steps should be taken, especially in the low dose range. The symptoms are managed by having the patient receive the previous dose of the antidepressant again, and the discontinuation is carried out even more gradually.

KEY WORDS:

antidepressants, discontinuation, rebound effects, withdrawal symptoms

ALI STE VEDELI?

- Ukinitiv antidepresiva, če posebej če je nenadna, lahko povzroči odtegnitvene simptome, ki jih pogosto zamenjamo za relaps bolezni. Napačna odločitev lahko vodi v nepotrebno dolgoletno zdravljenje z antidepresivi.
- Odtegnitveni simptomi se lahko pojavijo v nekaj urah in trajajo tudi več tednov.
- Počasno zmanjševanje odmerkov antidepresivov, zlasti najnižjih odmerkov, pomembno zmanjša tveganje za odtegnitvene simptome.
- Poznavanje dejavnikov tveganja za pojav odtegnitvenih simptomov lahko pomaga identificirati najranljivejše posameznike.

dobju, najpogosteje je to približno 6 mesecev po vzpostavitvi remisije (2, 3). Pozitiven trend predpisovanja antidepresivov lahko kaže na to, da tudi pri nas zdravljenje z antidepresivi traja bistveno daljše obdobje, kot to priporočajo smernice. Tovrsten trend opažajo tudi v tujini. Američani so primerjali leta 1999–2000 in 2009–2010 in ugotovili, da se je v desetih letih povečalo število bolnikov, ki jemljejo antidepresive več kot 2 leti, s skoraj 4-kratnim povečanjem razmerja obovetov (4). O podobni raziskavi poročajo tudi v Veliki Britaniji, kjer je bilo vključenih bolnikov, ki so jemali antidepresive več kot dve leti, skoraj 50 % (5). Naraščajoči trendi predpisovanja antidepresivov odpirajo razprave o dobrobitih ter tveganjih, povezanih z podaljšanim vzdrževalnim zdravljenjem z antidepresivi ali celo doživljenjskim zdravljenjem, v primerjavi s tem, da zdravljenje prekinemo po doseženi remisiji.

Do prekinitve zdravljenja z antidepresivi lahko pride zaradi različnih vzrokov: 1) bolnik doseže remisijo in želimo v skladu s smernicami zdravilo ukiniti, 2) pri bolniku z antidepresivom ne dosežemo ustreznega odziva na zdravljenje, 3) pri bolniku je prišlo po uspešni remisiji do relapsa bolezni, 4) pri bolniku je prišlo do pojava neželenih učinkov in 5) zaradi slabega sodelovanja se bolnik odloči nenapovedano prekiniti zdravljenje z antidepresivom (6). Po podatkih iz raziskav približno 50 % bolnikov predčasno prekine zdravljenje z antidepresivi (7).

K ukinitvi zdravljenja z antidepresivom je potrebno pristopiti premišljeno. Izjemno pomembno je, da bolnika že ob predpisu/izdaji antidepresiva opozorimo na to, da naj se pred samoiniciativno prekinitvijo zdravljenja prej posvetuje z zdravnikom ali farmacevtom. Ob nenadni prekinitvi zdravljenja z antidepresivi lahko pride do zdravstvenih težav, ki

se kažejo kot odtegnitveni simptomi, oz. do ponovitve bolezni.

2 ODTEGNITVENI SIMPTOMI

Antidepresivi ob prekinitvi jemanja povzročajo odtegnitvene simptome z različno pogostostjo (8). Vrsto let je veljalo, da so odtegnitveni simptomi po ukinitvi antidepresivov navadno blagi in da izzvenijo hitro, v zadnjem času pa obstaja vse več podatkov o tem, da je potrebno odtegnitvenim simptomom posvetiti večjo pozornost, da lahko nastopijo tudi v hudi obliki in trajajo dlje časa. Pregledna raziskava, ki sta jo objavila Davies in Read leta 2019 in je zajela 14 relevantnih raziskav, je pokazala, da je kar 56 % bolnikov po prekinitvi zdravljenja z antidepresivi občutilo odtegnitvene simptome in da je bilo kar 46 % simptomov ocenjenih kot hudih. Pojavnost odtegnitvenih simptomov je bila med 27 % in 86 % (9). Smernice za zdravljenje depresije odtegnitvenim simptomom v preteklosti niso posvečale posebne pozornosti. Napredek v tej smeri so prinesle smernice NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*), ki so izšle v letu 2022. Vključujejo tudi priporočila pri ukinjanju, ob tem poudarjajo postopno ukinjanje, še zlasti počasno nižanje pri najmanjših odmerkih (3, 10).

2.1 VRSTE ODTEGNITVENIH SIMPTOMOV

Odtegnitvene simptome lahko razdelimo v tri kategorije: akutne in persistentne simptome ter povratne učinke. Vsem je skupno, da spontano izzvenijo. Razlikujejo se v nastopu simptomov in njihovem trajanju. Nastopijo v nekaj dneh po ukinitvi antidepresiva in trajajo običajno do 6 tednov. Najpogosteje so poročali o pojavu anksiozne in panične motnje ter o motnjah spanja (11). Odtegnitvene simptome moramo znati razlikovati od nove epizode depresije, kjer lahko pride bodisi do relapsa bolezni ali pa do ponovne epizode. Razlika je predvsem v času do nastopa simptomov. Za relaps je značilno, da nastane znotraj 6 tednov po ukinitvi antidepresiva, za ponovno epizodo pa, da je od ukinitve antidepresivov minilo več kot 6 tednov (preglednica 1) (12). Izjemno pomembno je, da znamo razlikovati med odtegnitvenimi simptomi in ponovitvijo bolezni, saj lahko napačna odločitev vodi v nepotrebno dolgoletno zdravljenje z antidepresivi (8).



Preglednica 1: Možni klinični simptomi po prekinitvi zdravljenja z antidepresivi (12).

Table 1: Possible clinical symptoms after discontinuation of antidepressant treatment (12).

Stanje	Kategorija	Nastop in trajanje	Simptomi
Odtegnitveni simptomi	Akutni odtegnitveni simptomi	Nastop: 36–96 ur Trajanje: < 6 tednov	Novi simptomi, ki pred ukinitvijo ali uvedbo antidepresiva niso bili prisotni. Spontano izzvenijo.
	Povratni učinki	Nastop: 36–96 ur Trajanje: < 6 tednov	Simptomi depresije so še bolj resni kot na začetku. Spontano izzvenijo.
	Persistentni odtegnitveni simptomi	Nastop: 24 ur do 6 tednov Trajanje: > 6 tednov	Novi simptomi ali/in začetni simptomi v resnejši obliki. Spontano izzvenijo.
Nova epizoda depresije	Relaps	Nastop: < 6 tednov Trajanje: različno	Isti začetni simptomi v podobni obliki.
	Ponovna epizoda	Nastop: > 6 tednov Trajanje: različno	Isti začetni simptomi v podobni obliki.

2.2 KLINIČNA SLIKA ODTEGNITVENIH SIMPTOMOV

Antidepresivi so glede na farmakološke učinke raznoliki, saj delujejo na številna receptorska mesta. Za razliko od opioidov in benzodiazepinov, kjer ob prekinitvi zdravljenja prav tako prihaja do odtegnitvene simptomatike, jim ne moremo pripisati tudi simptomov odvisnosti. Ni znano, da bi bili pri antidepresivih prisotni tudi simptomi povečane želje po zaužitju zdravila ob prekinitvi zdravljenja ali potrebe po vedno višjih odmerkih (13). Kljub vsemu se avtorji publikacij ne morejo uskladiti glede izrazoslovja. Tako se približno v enaki meri pojavljata dva izraza: *discontinuation symptoms* in *withdrawal symptoms*. V praksi pogosto obe poimenovanji zamenjujejo, a izraz *withdrawal* običajno vključuje tudi simptome, povezane z odvisnostjo, kar pa v primeru antidepresivov popolnoma ne drži (8).

Za prepoznavo najbolj značilnih odtegnitvenih simptomov se priporoča uporaba diagnostične mnemotehnike FINISH (slika 1) (6, 14, 15).

Poleg že naštetih skupnih simptomov, ki jih navaja mnemotehnika FINISH, so pri posamezni skupini antidepresivov prisotni še dodatni, bolj specifični simptomi, ki jih pri drugih skupinah ne najdemo. Tako so v skupini selektivnih inhibitorjev serotonina in noradrenalina (SNRI) pogosteje poročali o prekomernem potenju, hipotenziji, hipertenziji ter sinkopi, pri skupini SSRI pa pogosteje tudi o zardevanju (12).

Ob sprejemu v bolnišnico lahko pride tudi do situacij, ko bolnik več dni zaporedoma ne prejme ustaljene kronične terapije z antidepresivom, ki jo je prejemal doma. Eden od razlogov je lahko, da točen seznam zdravil, ki jih bolnik jemlje v tistem trenutku ni na voljo. Ob sprejemu na intenzivno enoto je lahko problem tudi, kako aplicirati zdravilo, če je na voljo le aplikacija preko sonde ali parenteralno. Objavljena je ena retrospektivna raziskava bolnikov, sprejetih na intenzivno enoto, kjer so proučevali vpliv prekinitve zdravljenja z antidepresivi iz skupin SSRI in SNRI za 48 ur. Ugotovili so, da so imeli bolniki brez antidepresiva značilno večje tveganje za odtegnitvene simptome – razmerje obeh (OR) 2,6 (95-odstotni interval zaupanja: 1,12–6,07). Najpogosteje so bili prisotni afektivni simptomi, kamor so uvrstili agitacijo, razdražljivost in delirij. Raziskava je tako pokazala, da nenadne prekinitve zdravljenja na intenzivni enoti lahko vodijo do dodatnih zapletov (16).

2.3 MEHANIZEM NASTANKA ODTEGNITVENIH SIMPTOMOV

Dolgotrajno jemanje antidepresivov (npr. SSRI) lahko vodi v zmanjšanje števila postsinaptičnih serotoninskih receptorjev (*downregulation*), predvsem na račun povečanega nivoja serotonina v sinapsi ob zaviranju presinaptičnih serotoninskih prenašalcev (SERT). Nenadno prenehanje jemanja zdravila lahko poruši nastalo homeostazo, kar vodi

F	Flu-like symptoms (simptomi podobni gripi)
I	Insomnia (nespečnost)
N	Nausea (slabost)
I	Imbalance (nestabilnost)
S	Sensory disturbances (senzorične motnje)
H	Hyperarousal (anksioznost, agresija)

Slika 1: Mnemotehnika FINISH za hitro prepoznavo odtegnitvenih simptomov ob ukinitvi antidepresivov (6, 14).

Figure 1: FINISH mnemonic for quick recognition of withdrawal symptoms when antidepressants are discontinued (6, 14).

v nenadno zmanjšano stimulacijo receptorjev, bolniki pa to občutijo kot odtegnitvene simptome ali povratne učinke. Že kratkotrajna raba SSRI antidepresivov naj bi pri bolnikih z depresijo zmanjšala občutljivost kortikalnih receptorjev 5-HT_{2A} in zmanjšala število receptorjev 5-HT_{1A}. Nasprotno pa naj bi uporaba zdravil z antiholinergičnim delovanjem (npr. triciklični antidepresivi, paroksetin) povzročila povečanje števila receptorjev, kar se ob prekinitvi pokaže kot povratni holinergični učinek. V mehanizmu nastanka odtegnitvenih simptomov se vpletajo tudi drugi receptorski sistemi, na katere antidepresivi delujejo (8, 17).

Zdravila s krajšim razpolovnim časom pogosteje povzročajo odtegnitvene simptome, simptomi so običajno hujši in nastopijo zelo hitro. To bi lahko razložili tako, da količina liganda na receptorju zelo hitro pade. Ponovno zaužitje zdravila običajno hitro (v 24 urah) odpravi odtegnitvene simptome, ker se ponovno vzpostavi homeostatsko ravnotežje (na ta način lahko odtegnitvene simptome ločimo od relapsa) (17). V preglednici 2 so predstavljeni razpolovni časi antidepresivov in njihovih aktivnih metabolitov, v kolikor obstajajo (18, 19).

2.4 INCIDENCA ODTEGNITVENIH SIMPTOMOV MED ANTIDEPRESIVI

Raziskave so pokazale, da ne povzročajo odtegnitvenih simptomov vsi antidepresivi enako pogosto. Razpolovni čas antidepresiva lahko napoveduje tveganje za odtegnitvene simptome. Dober pokazatelj pojavnosti odtegnitvenih simptomov antidepresivov je objavljena farmakovigilancijska raziskava povzeta iz globalne podatkovne baze VigiBase®

Preglednica 2: Razpolovni časi antidepresivov, prisotnih v Sloveniji (18, 19).

Table 2: Half-lives of antidepressants present in Slovenia (18, 19).

Učinkovina in aktivni metaboliti	Razpolovni čas
SSRI	
Citalopram	33 ur
Escitalopram	30 ur
Fluoksetin in Norfluoksetin	4–6 dni 4–16 dni
Paroksetin	12–44 ur
Sertalin	26 ur
SNRI	
Duloksetin	9–19 ur
Venlafaksin in O-desmetilvenlafaksin	5 ur 11 ur
Triciklični antidepresivi	
Amitriptilin in Nortriptilin	10 ur 30 ur
Maprotilin	20–58 ur
MAO-inhibitorji	
Moklobemid	2–7 ur
Ostali antidepresivi	
Agomelatin	1–2 uri
Bupropion in Hidroksibupropion	8–26 ur 17–47 ur
Mirtazapin	20–40 ur
Reboksetin	13–30 ur
Trazodon	4–11 ur
Vortiooksetin	66 ur

Legenda: SSRI – selektivni inhibitorji privzema serotonina, SNRI – selektivni inhibitorji privzema noradrenalina



pod okriljem Svetovne zdravstvene organizacije (WHO), ki je analizirala 31.688 tovrstnih poročil za 23 različnih anti-depresivov (slika 3) (20).

Najmanj poročil o odtegnitvenih simptomih je bilo pri agomelatinu. Razlog se lahko skriva v načinu delovanja agomelatina, saj nima vpliva na sproščanje serotonina. Po drugi strani pa gre za relativno novo zdravilo, ki se ga ne predpisuje veliko, kar lahko prav tako vpliva ne relativno malo poročanih odtegnitvenih simptomih. Podobna razlaga bi lahko veljala tudi za esketamin. Pomemben dejavnik za manjšo incidenco odtegnitvenih simptomov pri vortiooksetinu je relativno dolg razpolovni čas (20).

Daleč najvišjo pojavnost odtegnitvenih simptomov so imeli med pri nas dosegljivimi anti-depresivi venlafaksin, duloksetin in paroksetin. Vsi trije zavirajo SERT in imajo relativno kratek razpolovni čas. Še posebej je ta teorija verjetna na primeru SSRI anti-depresivov, kjer ima fluoksetin z najdaljšim razpolovnim časom najnižje obete za odtegnitvene simptome. Na splošno se je izkazalo, da bi lahko imeli SNRI, SSRI in triciklični anti-depresivi večje tveganje kot ostali anti-depresivi. Raziskava je še pokazala, da so imeli težje odtegnitvene simptome moški (čprav dve tretjini poročil v raziskavi zajema ženske okrog 40. leta), adolescenti, tisti z več predpisanimi zdravili (npr. ob sočasnem zdravljenju z

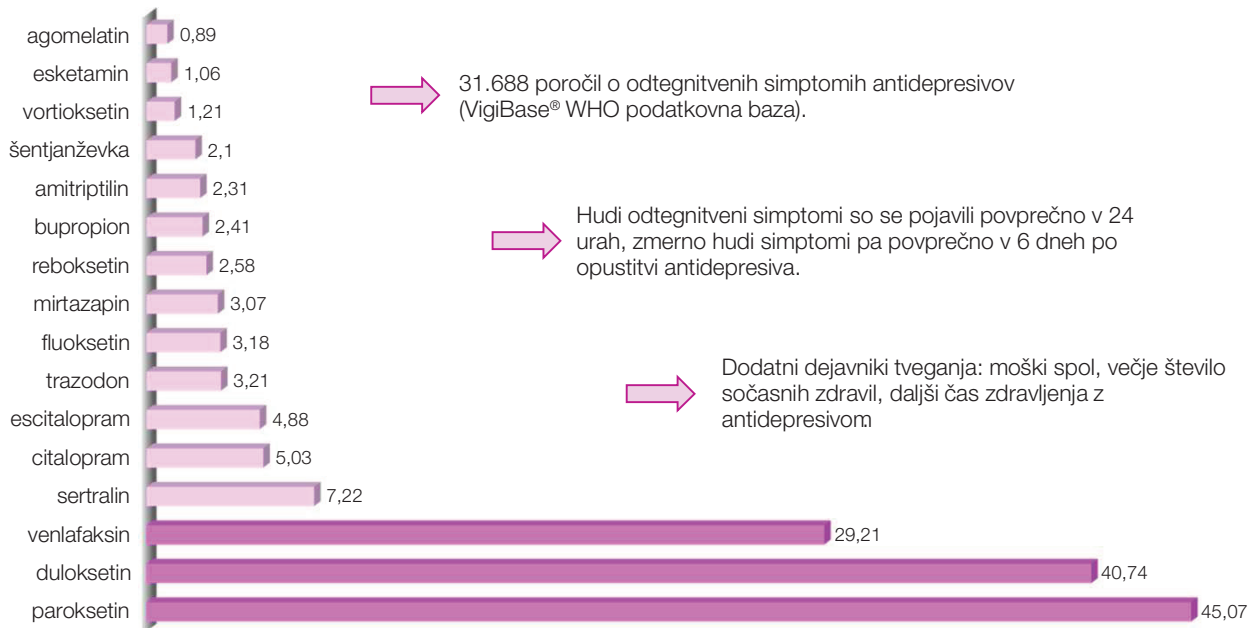
antipsihotiki se je razmerje obetov za resnejše odtegnitvene simptome povečalo za več kot trikrat) in tisti, ki so se zdravili dlje časa. Najpogosteje poročani simptomi so bili: omotičnost, slabost, parestezije, glavobol, slabo počutje, anksioznost, suicidalnost, nespečnost in depresija (20).

2.5 OBVLADOVANJE IN PREPREČEVANJE ODTEGNITVENIH SIMPTOMOV

Raziskave s pozitronsko emisijsko tomografijo (PET) so pokazale hiperbolično razmerje med odmerkom anti-depresiva z vplivom na SERT in zaviranjem SERT. Ob tem so učinkovine dosegle plato pri približno 80-odstotni zasedenosti SERT. Zasedenost SERT se pomembno zmanjša šele pri odmerkih, ki so pomembno manjši od minimalnih terapevtskih. Linearno nižanje odmerkov SSRI anti-depresivov lahko sproži hude odtegnitvene simptome. Zato se raje priporoča zniževanje odmerkov po korakih, ki za 10 % znižajo zasedenost SERT (17).

Primer tovrstnega postopnega zmanjševanja odmerkov je prikazan v preglednici 3 (21). Posamezen korak naj bi trajal od 1 do 4 tedne, priporočena je individualna prilagoditev

Poročano razmerje obetov za odtegnitvene simptome anti-depresivov



Slika 2: Poročano razmerje obetov za odtegnitve simptome anti-depresivov (20).

Figure 2: Reported odds ratio for antidepressant withdrawal symptoms (20).

intervala. Poudariti je potrebno, da ne gre za validiran način zniževanja odmerkov antidepresivov. Vsekakor pa velja splošno načelo, da je počasnejše zmanjševanje boljše kot hitro (12). Previdnejši smo pri bolnikih z več dejavniki tveganja za pojav odtegnitvenih simptomov, kot so: jemanje terapije več let, zdravljenje z antidepresivom z visokim tveganjem za odtegnitvene simptome, ob jemanju visokega odmerka antidepresiva in pri bolnikih, ki so v preteklosti že utrpeli odtegnitvene simptome (8).

V Sloveniji nimamo na voljo veliko možnosti za tovrstno zmanjševanje odmerkov. Izjema je sertralin, kjer imamo na voljo peroralno raztopino koncentracije 20 mg/mL, ki omogoča postopno ukinjanje. V primeru duloksetina in venlafaksina bi lahko odprli kapsulo, stresli pelete in postopno zmanjševali število zaužitih pelet, a je lahko v domačem okolju izvedljivost pri posameznih pacientih vprašljiva. V literaturi je tudi nekaj priporočil, da v primeru zdravljenja z SSRI preidemo na fluoksetin, ki ima zelo dolg razpolovni čas in je zato verjetnost za odtegnitvene simptome precej manjša. Pri tem je potrebno upoštevati priporočene sheme menjav antidepresivov (17). Zanimiv je tudi nizozemski projekt, kjer poročajo o dobrih rezultatih pri ukinjanju antidepresivov z uporabo v lekarni pripravljenih tablet ustreznih odmerkov po vzoru preglednice 2 (*taperingstrips*). Uspešnost ukinitve antidepresivov, pri čemer je bilo skupno več kot 80 % bolnikov na venlafaksin ali paroksetin, je bila v 1 do 5 letih kar 68 % (22).

Preglednica 3: Koraki za postopno zmanjševanje odmerkov antidepresivov SSRI in SNRI glede na zasedenost SERT (21).

Table 3: Stepwise tapering of SSRI and SNRI antidepressants according to SERT occupancy (21).

Zasedenost SERT		citalopram (mg/dan)	escitalopram (mg/dan)	paroksetin (mg/dan)	sertralin (mg/dan)	duloksetin (mg/dan)	venlafaksin (mg/dan)
80 %	1. korak	20	10	20	50	60	75
70 %	2. korak	10	5	10	25	30	37,5
60 %	3. korak	6	3	7	15	15	20
50 %	4. korak	4	2	5	10	10	12
40 %	5. korak	3	1,5	3	7,5	6	7
30 %	6. korak	2	1	2	5	4	5
20 %	7. korak	1	0,5	1	2,5	2	3
10 %	8. korak	0,5	0,25	0,5	1,25	1	2
0 %	9. korak	0	0	0	0	0	1

Legenda: SERT – serotoninški prenašalec

3 SKLEP

Ko se odločimo ukiniti antidepresiv, lahko pri tem nastopijo različno hudi odtegnitveni simptomi. Glede na raziskave naj bi se simptomi pojavili pri več kot polovici bolnikov. Za izognitev tovrstnim težavam lahko pristopimo k postopnemu zmanjševanju odmerkov, kar je zlasti pomembno pri najnižjih odmerkih. Zanimiva je nedavno objavljena raziskava v ZDA, kjer so pregledali, kako so zdravniki postopali pri ukinjanju antidepresivov. Ugotovili so, da je imelo le slabih 9 % bolnikov v medicinski dokumentaciji podatek o tem, da so ob ukinjanju prejeli recept za najnižji možni dosegljiv odmerek (23).

4 LITERATURA

1. Kostnapfel T, Albrecht T. Poraba ambulantno predpisanih zdravil v Sloveniji v letu 2021, Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje. Maj 2022.
2. Malhi GS, Bell E, Singh AB, Bassett D, Berk M, Boyce P, et al. The 2020 Royal Australian and New Zealand College of



- Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders: Major depression summary. *Bipolar Disord.* 2020;22(8):788-804.
3. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Depression in adults: treatment and management, 2022.* Available from: www.nice.org.uk/guidance/ng222.
 4. Mojtabai R, Olfson M. National trends in long-term use of antidepressant medications: results from the U.S. National Health and Nutrition Examination Survey. *J Clin Psychiatry.* 2014;75(2):169-77.
 5. Johnson CF, Macdonald HJ, Atkinson P, Buchanan AI, Downes N, Dougall N. Reviewing long-term antidepressants can reduce drug burden: a prospective observational cohort study. *Br J Gen Pract.* 2012;62(604):e773-9.
 6. Fornaro M, Cattaneo CI, De Berardis D, Ressico FV, Martinotti G, Vieta E. Antidepressant discontinuation syndrome: A state-of-the-art clinical review. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2023;66:1-10.
 7. Gonzalez de Leon B, Del Pino-Sedeno T, Serrano-Perez P, Rodriguez Alvarez C, Bejarano-Quisoboni D, Trujillo-Martin MM. Effectiveness of interventions to improve medication adherence in adults with depressive disorders: a meta-analysis. *BMC Psychiatry.* 2022;22(1):487.
 8. Horowitz MA, Framer A, Hengartner MP, Sorensen A, Taylor D. Estimating Risk of Antidepressant Withdrawal from a Review of Published Data. *CNS Drugs.* 2023;37(2):143-57.
 9. Davies J, Read J. A systematic review into the incidence, severity and duration of antidepressant withdrawal effects: Are guidelines evidence-based? *Addict Behav.* 2019;97:111-21.
 10. Sorensen A, Juhl Jorgensen K, Munkholm K. Clinical practice guideline recommendations on tapering and discontinuing antidepressants for depression: a systematic review. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2022;12:20451253211067656.
 11. Henssler J, Heinz A, Brandt L, Bschor T. Antidepressant Withdrawal and Rebound Phenomena. *Dtsch Arztebl Int.* 2019;116(20):355-61.
 12. Zwiebel SJ, Viguera AC. Discontinuing antidepressants: Pearls and pitfalls. *Cleve Clin J Med.* 2022;89(1):18-26.
 13. Jauhar S, Hayes J, Goodwin GM, Baldwin DS, Cowen PJ, Nutt DJ. Antidepressants, withdrawal, and addiction; where are we now? *J Psychopharmacol.* 2019;33(6):655-9.
 14. Berber MJ. FINISH: remembering the discontinuation syndrome. Flu-like symptoms, Insomnia, Nausea, Imbalance, Sensory disturbances, and Hyperarousal (anxiety/agitation). *J Clin Psychiatry.* 1998;59(5):255.
 15. Bschor T, Bonnet U, Pitzer M, Baethge C, Lieb K, Gertz HJ, et al. [Stopping antidepressants: withdrawal symptoms and rebound effects : Review and practical recommendations]. *Nervenarzt.* 2022;93(1):93-101.
 16. Bainum TB, Fike DS, Mechelay D, Haase KK. Effect of Abrupt Discontinuation of Antidepressants in Critically Ill Hospitalized Adults. *Pharmacotherapy.* 2017;37(10):1231-40.
 17. Horowitz MA, Taylor D. Tapering of SSRI treatment to mitigate withdrawal symptoms. *Lancet Psychiatry.* 2019;6(6):538-46.
 18. Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, Conca A, Deckert J, Domschke K, et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry.* 2018;51(1-02):e1.
 19. Chen G, Hojer AM, Areberg J, Nomikos G. Vortioxetine: Clinical Pharmacokinetics and Drug Interactions. *Clin Pharmacokinet.* 2018;57(6):673-86.
 20. Gastaldon C, Schoretsanitis G, Arzenton E, Raschi E, Papola D, Ostuzzi G, et al. Withdrawal Syndrome Following Discontinuation of 28 Antidepressants: Pharmacovigilance Analysis of 31,688 Reports from the WHO Spontaneous Reporting Database. *Drug Saf.* 2022;45(12):1539-49.
 21. Horowitz MA, Taylor D. Tapering of SSRI treatment to mitigate withdrawal symptoms - Authors' reply. *Lancet Psychiatry.* 2019;6(7):562-3.
 22. Groot PC, van Os J. Outcome of antidepressant drug discontinuation with taperingstrips after 1-5 years. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2020;10:2045125320954609.
 23. Phelps J, Nguyen J, Coskey OP. Antidepressant Tapering Is Not Routine But Could Be. *J Am Board Fam Med.* 2023;36(1):145-51.