

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und
Psychotherapie

Ärztliche Direktorin:

Univ.-Prof. Dr. med. Meisenzahl-Lechner

**Verschreibungspraxis einer antidepressiven
Kombinationstherapie zur Behandlung der schweren
depressiven Episode am LVR-Klinikum Düsseldorf im
Jahr 2012**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Eva Horstkötter

2017

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: PD Dr. Joachim Cordes

Zweitgutachter: Prof. Dr. Dietmar Fischer

Für meine Eltern.

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Schmidt-Kraepelin C., Horstkötter E., Zielasek J., Otten M., Cordes J..
Antidepressive Kombinationsbehandlung bei Patienten mit schwerer
depressiver Episode: Versorgungspraxis am Beispiel einer klinischen
Stichprobe 2012. Psychiatrische Praxis, Thieme, 2016 (e-Journal).

Zusammenfassung

Kombinationstherapien mit Antidepressiva werden in der klinischen Praxis häufig angewendet, was einem geringen Empfehlungsgrad durch die Leitlinie gegenüber steht. Es fehlen zur psychiatrischen Polypharmazie randomisierte kontrollierte Studien, die deren Wirksamkeit eindeutig belegen. Die Prävalenz und Art antidepressiver Kombinationsbehandlungen und die Bedeutung von Patientenmerkmalen für die Indikationsstellung wurden bisher unzureichend untersucht.

Ziel dieser Arbeit ist es, die Verschreibungspraxis antidepressiver Kombinationstherapien am LVR-Klinikum Düsseldorf anhand elektronisch erfasster Behandlungsdaten von Patienten mit der ICD-10-Diagnose F32.2 oder F33.2 aus dem Jahr 2012 retrospektiv zu untersuchen. Die Auswertung erfolgt anhand verursachter Behandlungsfälle. Es werden die Prävalenz der Kombinationstherapie sowie Unterschiede (Medikation, Alters- und Geschlechterverteilung, Aufenthaltsdauer) zwischen Mono- und Kombinationstherapiegruppe ermittelt. Die verordneten Kombinationen werden dargestellt und es werden geschlechts- und altersspezifische Unterschiede in der Art der verordneten Kombinationen ermittelt.

Es erfolgt eine Auswertung von 1.198 Fällen, in denen ein Patient mit o.g. ICD-10-Diagnose mindestens ein Antidepressivum erhielt. Für die Kombinationstherapie ergab sich eine Prävalenz von 25,1 %. Zwischen Mono- und Kombinationstherapiegruppe fanden sich signifikante Unterschiede in der Wirkstoffverschreibung, Altersverteilung und Aufenthaltsdauer. Die häufigsten Kombinationen bestanden aus Tri- und Tetrazyklika mit SSRI und SSNRI, es fanden sich aber auch Kombinationen mit weiteren Antidepressivaklassen. Insgesamt wurden häufig Kombinationen verordnet, die nicht durch die Leitlinie empfohlen werden. Es zeigten sich in der Art der verordneten Gruppen- und Wirkstoffkombinationen keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern, wohl aber in der Wirkstoffverschreibung zwischen verschiedenen Altersklassen. Unter allen 1.198 Fällen fanden sich signifikante Unterschiede in der Aufenthaltsdauer zwischen den Geschlechtern. Frauen wurden ca. 7 Tage länger behandelt als Männer. Innerhalb der Kombinationstherapiegruppe wurden Frauen im Durchschnitt sogar ca. 14 Tage länger behandelt als Männer.

Die signifikanten Unterschiede in der Aufenthaltsdauer zwischen Männern und Frauen deuten möglicherweise auf ein langsames oder schlechteres Therapieansprechen oder aber einen insgesamt schwereren Krankheitsverlauf bei Frauen hin. Dies scheint aber auf die Verschreibungspraxis keine Auswirkungen zu haben. Im Gegensatz dazu scheint das Alter des Patienten in der Arzneiauswahl des Arztes eine Rolle zu spielen. Eine Fortführung dieser Studie für die folgenden Jahre wäre interessant, um Veränderungen in der Prävalenz und einen möglichen Trend im Verschreibungsverhalten von antidepressiven Kombinationstherapien zu untersuchen. Ebenso wäre ein Vergleich mit den Verordnungsgewohnheiten anderer psychiatrischer Kliniken interessant, um zu ermitteln, inwieweit diese in der Depressionsbehandlung leitliniengerecht therapieren. Insgesamt scheint in der Verordnung antidepressiver Kombinationsbehandlungen eine Diskrepanz zwischen wissenschaftlicher Evidenz und klinischer Praxis zu bestehen.

Abkürzungsverzeichnis

DALY	Disability Adjusted Life Years
ICD-10	International Classification Of Diseases And Related Health Problems Version 10
SSRI	Selektive Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren
SSNRI	Selektive Serotonin-Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren
SNRI	Selektive-Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren
MAO	Monoaminoxidase
TZA	Tri- und Tetrazyklika
HAMD	Hamilton Rating Scale For Depression
BDI	Beck Depression Inventory
CYP 450	Cytochrom-P-450
FINDER	Factors Influencing Depression Endpoints Research
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
LVR	Landschaftsverband Rheinland
BMI	Body Mass Index
SD	<i>standard deviation</i>
M	Mittelwert

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung.....	I
Abkürzungsverzeichnis.....	II
1. Einleitung	1
1.1 Depressive Erkrankungen	1
1.1.1 Epidemiologie.....	1
1.1.2 Ätiopathogenese.....	2
1.1.3 Symptomatik und psychosoziale Konsequenzen	3
1.2 Therapie depressiver Erkrankungen	4
1.2.1 Pharmakotherapie	5
1.2.2 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen.....	6
1.2.3 Maßnahmen bei Nichtansprechen auf eine Monotherapie	7
1.3 Polypharmazie.....	9
1.4 Polypharmazie in der Psychiatrie	10
1.5 Kombinationsbehandlung mit Antidepressiva	11
1.5.1 Randomisierte Studien seit dem Jahr 2000	14
1.5.2 Verschreibungspraxis von Antidepressiva	17
1.5.3 Geschlecht als Einflussfaktor auf das Therapieverfahren.....	18
1.5.4 Alter als Einflussfaktor auf das Therapieverfahren	20
1.6 Ziele dieser Arbeit.....	20
1.7 Hypothesen.....	22
2. Material und Methoden.....	25
2.1 Datenerfassung und Verarbeitung.....	25
2.2 Patientenauswahl.....	27
2.3 Statistische Methoden und Vergleiche.....	28
3. Ergebnisse	30
3.1. Beschreibung des Patientenkollektivs	30
3.1.1 Prävalenz der Mono- und Kombinationstherapie	30
3.1.2 Vergleich der Aufenthaltsdauer zwischen Männern und Frauen	31
3.1.3 Beschreibung des Patientenkollektivs mit Mono- und Kombinationstherapie	31
3.2 Vergleich zwischen Mono- und Kombinationstherapie	32
3.2.1 Unterschiede in der Verordnung von Antidepressivagruppen	32

3.2.2 Unterschiede in der Verordnung von Wirkstoffen.....	33
3.2.3 Geschlechtsunterschiede	36
3.2.4 Altersunterschiede.....	36
3.2.5 Unterschiede in der Aufenthaltsdauer.....	37
3.3 Verordnete Kombinationen.....	37
3.3.1 Kombination der Antidepressivagruppen.....	37
3.3.2 Kombination der Wirkstoffe	39
3.4 Gruppen- und Wirkstoffkombinationen bei Männern und Frauen	40
3.4.1 Vergleich der Gruppen und Wirkstoffe zwischen Männern und Frauen.....	40
3.4.2 Gruppenkombinationen bei Männern.....	43
3.4.3 Gruppenkombinationen bei Frauen.....	44
3.4.4 Wirkstoffkombinationen bei Männern.....	47
3.4.5 Wirkstoffkombinationen bei Frauen.....	48
3.4.6 Unterschiede der Aufenthaltsdauer zwischen Männern und Frauen.....	51
3.5 Gruppen- und Wirkstoffkombinationen in verschiedenen Altersklassen	52
3.5.1 Einteilung nach Altersklassen	52
3.5.2 Anteile der Gruppen in verschiedenen Altersklassen	52
3.5.3 Anteile der Wirkstoffe in verschiedenen Altersklassen.....	53
3.5.4 Gruppenkombinationen in verschiedenen Altersklassen	55
3.5.5 Wirkstoffkombinationen in verschiedenen Altersklassen	60
4. Diskussion.....	65
4.1 Prävalenz der Kombinationsbehandlung.....	66
4.2 Vergleich zwischen Mono- und Kombinationstherapie	69
4.2.1 Vergleich der Medikation	69
4.2.2 Geschlechtsunterschiede	74
4.2.3 Altersunterschiede.....	76
4.3 Verordnete Kombinationen.....	77
4.3.1 Geschlechtsunterschiede in der Kombinationsverordnung.....	79
4.3.2 Altersunterschiede in der Kombinationsverordnung	80
5. Vorteile und Grenzen dieser Studie.....	85
6. Ausblick	87
7. Literaturverzeichnis.....	89
8. Tabellenverzeichnis	98
9. Abbildungsverzeichnis.....	98

1. Einleitung

1.1 Depressive Erkrankungen

1.1.1 Epidemiologie

Depressionen zählen zu den häufigsten Erkrankungen in Deutschland[1]. Drei Millionen Deutsche leiden an behandlungsbedürftigen depressiven Episoden, womit depressive Störungen zu den wichtigsten Volkskrankheiten zählen[1,2]. Es gibt Studien, die anhand des Indikators *DALY [Disability Adjusted Life Years]* belegen, dass die unipolare Depression bis 2020 unter den das Leben beeinträchtigenden Krankheiten nach der koronaren Herzkrankheit den größten Anteil haben wird[1,3].

Die Krankheitskosten für die Behandlung der Depression betragen im Jahr 2008 5,2 Milliarden Euro[2]. Durch die Krankheit bedingte Fehlzeiten am Arbeitsplatz führen durch den resultierenden Produktivitätsausfall ebenfalls zu hohen wirtschaftlichen Kosten[2]. So verursachen Personen mit diagnostizierter psychischer Erkrankung mit durchschnittlich 19,8 Tagen fast doppelt so viele berufliche Ausfalltage wie Personen ohne eine solche Diagnose[2]. Die durch Depressionen verursachten Arbeitsunfähigkeitstage nehmen kontinuierlich zu[2]. Laut dem Gesundheitsreport der Deutschen Angestellten-Krankenkasse waren depressive Erkrankungen die häufigste psychische Störung im Jahr 2013, die zu Arbeitsausfalltagen führte[4]. Auch die Anzahl der durch Krankheit verlorenen Erwerbstätigkeitsjahre nimmt bei depressiven Erkrankungen zu[2]. Unter den Frühberentungen haben psychische Erkrankungen den größten Anteil[2]. Die Zahl der durch Depressionen verursachten Frühberentungen steigt. Im Jahr 2011 verursachten Patienten, die stationär aufgrund psychischer Erkrankungen behandelt wurden, mit durchschnittlich 20,2 Tagen die längste Krankenhausverweildauer aller Patienten[5].

Depressionen können in jedem Lebensalter auftreten, wobei ein Teil der Patienten schon in der Kindheit oder Adoleszenz erkrankt[1]. 50% der Patienten erkranken vor dem 31. Lebensjahr erstmals an einer Depression[1]. Im höheren Alter sind depressive Erkrankungen die häufigste psychische Störung[1].

1.1.2 Ätiopathogenese

Für die Entstehung der Depression wird eine multifaktorielle Ätiopathogenese aus genetischen, biologischen und psychosozialen Faktoren angenommen[3].

Eine genetische Disposition für die unipolare Depression ist wissenschaftlich belegt[3]. Es zeigt sich eine familiäre Häufung. Das Lebenszeitrisiko eines Angehörigen ersten Grades ist für eine Erkrankung um bis zu 20% erhöht[3]. Vererbt wird allerdings lediglich die Vulnerabilität, es ist bisher nicht gelungen spezifische ursächliche Gene zu identifizieren[2,6].

Auch veränderte neuronale Funktionsabläufe spielen eine entscheidende Rolle in der Entstehung der Depression[2]. Diese beruhen im Sinne der Monoaminmangelhypothese auf einem Defizit der Neurotransmitter Noradrenalin, Serotonin und Dopamin im zentralen Nervensystem[3]. Die cholinerg-aminerge Defizithypothese beschreibt ein relatives Überwiegen des cholinergen Systems im Gegensatz zum aminergen System als ursächlich für eine depressive Erkrankung[6].

Es wurden ebenfalls strukturelle Hirnveränderungen, unter anderem eine Volumenminderung des Hippocampus und eine Hyperaktivität der Amygdala, sowie eine Verminderung neurotropher Faktoren im ZNS nachgewiesen[3]. Weiterhin bestehen Regulationsstörungen der sog. Stresshormonachse, bestehend aus Hypothalamus, Hypophyse und Nebennierenrinde. So haben 40 bis 70% der depressiven Patienten einen Hyperkortisolismus mit pathologischem Dexamethason-Suppressionstest und eine erhöhte Cortisol- und Adrenocorticotropin-Basalrate[3]. Melatoninstoffwechselstörungen führen zur Veränderung chronobiologischer Rhythmen[3].

Zur Entstehung von Depressionen gibt es verschiedene psychologische Erklärungsmodelle. So gehen psychodynamische Ansichten von einer Störung in der oralen Entwicklungsphase aus, die zur mangelnden Autonomieentwicklung und damit zur besonderen Verletzlichkeit gegenüber Frustrations- und Enttäuschungserlebnissen führt[3,6]. Das kognitionstheoretische Modell von Beck geht von einer Wahrnehmungs- und Interpretationseinseitigkeit bei depressiven Patienten aus: Es erfolgt eine

negative Wahrnehmung der eigenen Person, der Umwelt und der Zukunft (sog. kognitive Triade)[2]. Das Modell der gelernten Hilflosigkeit nimmt als Depressionsursache die ständige Konfrontation mit als nicht veränder- oder bewältigbar wahrgenommenen negativen Stimuli und daraus folgendem Rückzugs- und Passivitätsverhalten an[2].

Kritische Lebensereignisse wie z.B. der Tod einer nahestehenden Person, Trennungen und traumatisierende Kindheitserfahrungen können Auslöser einer depressiven Episode sein[3]. Auch Persönlichkeitsfaktoren, vor allem der „Typus melancholicus“, der sich durch sehr starkes Bestreben nach Ordentlichkeit, Gewissenhaftigkeit und Pflichtbewusstsein auszeichnet, können die Entstehung einer Depression begünstigen[2].

1.1.3 Symptomatik und psychosoziale Konsequenzen

Die unipolare Depression gehört zu den affektiven psychischen Störungen. Für die Diagnosestellung einer schweren depressiven Episode müssen gemäß der *International Classification of Diseases Version 10* [ICD-10] für mindestens 14 Tage eine gedrückte Stimmungslage, Interessenverlust sowie ein Antriebsmangel mit erhöhter Erschöpfbarkeit bestehen (Hauptsymptome)[1]. Dazu müssen mindestens vier der folgenden Zusatzsymptome bestehen: verminderte Konzentration, vermindertes Selbstwertgefühl, Schuld- und Wertlosigkeitsgefühle, pessimistische Zukunftsperspektiven, Suizidgedanken, Schlafstörungen sowie verminderter Appetit[1]. Die Diagnose der schweren depressiven Episode ist aber auch zu stellen, wenn die Symptomatik noch nicht 14 Tage lang bestehen sollte, dafür aber besonders schwer oder besonders schnell aufgetreten ist[1].

Die ICD-10 klassifiziert die unipolare Depression weiterhin nach Frequenz der Erkrankungsphasen. Eine rezidivierende depressive Störung wird diagnostiziert, wenn in der Vorgeschichte des Patienten mindestens eine weitere depressive Episode vorgelegen hat[1].

Depressive Erkrankungen haben tiefgreifende Auswirkungen auf das körperliche und seelische Wohlbefinden der Betroffenen. Die Lebensführung und Bewältigung der Alltagsaktivitäten sind stark eingeschränkt, was mit einer

verminderten Lebensqualität einhergeht[6,7]. Weiterhin haben depressive Störungen schwere Auswirkungen auf soziale Beziehungen und die berufliche Leistungsfähigkeit[3,6].

Eine depressive Erkrankung kann sehr variabel verlaufen. Die unipolare Depression verläuft meist episodisch, wobei eine Episode im Durchschnitt sechs bis acht Monate dauert[1,6]. Mindestens 50% der behandelten Patienten erleiden Rezidive[6]. Mit jedem Wiederauftreten der Symptomatik steigt wiederum das Risiko eines weiteren Rezidivs[1]. Die Episoden sind oft selbstlimitierend und heilen bei 2/3 der Patienten komplett aus, bei 1/3 bleibt eine Residualsymptomatik bestehen[6].

Depressive Störungen gehen mit erhöhter Morbidität einher. Sie stellen einen eigenständigen Risikofaktor für die Entstehung einer KHK dar und es besteht hohe Komorbidität mit anderen psychischen Störungen und neurologischen Erkrankungen[3,7].

Auch die Mortalität ist bei Betroffenen stark erhöht, vor allem durch Suizide[1]. Bis 70% aller Suizide erfolgen im Rahmen einer depressiven Erkrankung[6]. In Deutschland versterben pro Jahr mehr als 11.000 Menschen durch Suizide, womit die Zahl der Suizide sogar die der jährlichen Verkehrstoten übersteigt[1]. Die Suizidrate bei depressiv erkrankten Patienten ist 30-Mal höher als in der allgemeinen Bevölkerung[1].

1.2 Therapie depressiver Erkrankungen

Die Therapiemöglichkeiten gliedern sich in psychologische, biologische und psychosoziale Therapieverfahren. Unter den biologischen Therapieverfahren dominiert die Pharmakotherapie. Weitere biologische Verfahren wie die Elektrokrampftherapie, Licht- und Schlafentzugstherapie ergänzen die Behandlungsmöglichkeiten.

Die psychologischen Therapiemöglichkeiten beschränken sich im ambulanten Bereich auf die (kognitive) Verhaltenstherapie und die tiefenpsychologische und analytische Psychotherapie[7]. Im stationären Bereich werden psychodynamische, verhaltens- und gesprächstherapeutische Verfahren sowie

die systemische Therapie und die interpersonelle Psychotherapie genutzt[7]. Es stehen ebenfalls die psychosozialen Therapiemöglichkeiten wie Ergotherapie, Musik-, Kunst- und Gestaltungstherapien, Bewegungs- und körperbezogene Therapien zur Verfügung.

Die Therapie orientiert sich am klinischen Bild und vermuteter Krankheitsursache[6].

Die Soziotherapie steht zur Verfügung um den Patienten die Eingliederung und Wiederkehr in den Alltag zu erleichtern[3].

1.2.1 Pharmakotherapie

Eine Behandlung mit Antidepressiva ist bei mittleren und schweren depressiven Episoden indiziert, kann aber auch bei leichten Episoden erwogen werden[1]. Die Pharmakotherapie spielt in der Akutphase eine große Rolle, sie sollte aber auch bei erreichter Remission über einen Zeitraum von vier bis neun Monaten ohne Dosisreduktion fortgesetzt werden, um einen Rückfall zu vermeiden[1]. Patienten mit mehr als zwei depressiven Episoden in einem kurzen Intervall oder besonders schweren, langen Krankheitsphasen sollten die Pharmakotherapie zur Rezidivprophylaxe über mindestens zwei Jahre fortführen[1].

Zur Behandlung der depressiven Störung stehen folgende Antidepressivatypen zur Verfügung:

- Trizyklische Antidepressiva (z.B. Amitriptylin, Clomipramin)
- Tetrazyklische Antidepressiva (z.B. Maprotilin, Mianserin, Mirtazapin)
- Selektive Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren [SSRI]
(z.B. Escitalopram, Fluoxetin, Paroxetin)
- Selektive Serotonin-Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren [SSNRI]
(Venlafaxin, Duloxetin)
- Selektive Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren [SNRI]
(Reboxetin)
- Monoaminoxidase [MAO]-Inhibitoren (Moclobemid, Tranylcypromin)
- Melatonin-Rezeptor-Agonisten und Serotonin 5-HT_{2C}-Rezeptor-antagonisten (Agomelatin)

- Selektive Noradrenalin- und Dopamin-Rückaufnahme-Inhibitoren (Bupropion)
- Nicht klassifizierte Antidepressiva (Trazodon)
- Phytopharmaka

Zwei Drittel der behandelten Patienten respondieren auf die pharmakologische Therapie, aber oft wird nur eine partielle *Response* und keine Remission erreicht[1]. *Response* ist in der S3-Leitlinie definiert als eine 50%ige Abnahme der Schwere der zu Behandlungsbeginn im klinischen Beurteilungsbogen (*Hamilton Rating Scale for Depression* [HAMD], *Beck Depression Inventory* [BDI] etc.) angegebenen Grundsymptomatik[1]. Eine *Partialresponse* ist dementsprechend definiert als eine 26-49%ige Abnahme in der Schwere der Grundsymptomatik[8]. Remission bedeutet das Erreichen einer vollständigen Symptombefreiheit[1,8].

Eine Vollremission kann nach achtwöchiger Behandlung bei über 50% der Patienten nicht erreicht werden[1,9]. Bei adäquater Dosierung setzt die Wirkung der Antidepressiva bei den Patienten, die auf die Therapie ansprechen, innerhalb der ersten beiden Behandlungswochen ein[10]. Spricht ein Patient nach zweiwöchiger Einnahme eines Antidepressivum nicht darauf an, macht dies das Erreichen einer Remission unwahrscheinlich[3]. Nach dreiwöchigem Nichtansprechen liegt die Wahrscheinlichkeit einer Symptombesserung unter dem verordneten Medikament bei unter 10%[1]. Die Wahrscheinlichkeit, auf ein Antidepressivum anzusprechen, soll mit jedem erfolglosen Behandlungsversuch um bis zu 20% sinken[8].

1.2.2 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

25 bis 50% der pharmakologisch behandelten Patienten klagen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen [UAW], in ca. 8% führen diese Nebenwirkungen zum Absetzen des jeweiligen Antidepressivums[3]. Die Nebenwirkungen entstehen besonders zu Behandlungsbeginn und lassen bei Therapiefortführung nach[3]. Studien zeigen eine insgesamt niedrigere Nebenwirkungsrate bei SSRI und neueren Antidepressiva im Vergleich zu den älteren Trizyklika[3]. Trizyklische Antidepressiva erhöhen die serotonerge und

adrenerge Neurotransmission, haben aber auch blockierende Wirkung auf verschiedenste Rezeptoren[7]. Durch Hemmung muskariniger Acetylcholinrezeptoren entstehen anticholinerge Nebenwirkungen, wie unter anderem Mundtrockenheit, Obstipation, Akkomodations- und Miktionsstörungen und hemmende Wirkungen auf das Erregungsleitungssystem des Herzens[3,6,7]. Eine orthostatische Hypotonie wird durch Blockade alpha1-adrenerger Rezeptoren hervorgerufen, die sedierenden Eigenschaften der Trizyklika entstehen durch deren antihistaminerge Wirkung[1,6]. Bei den SSRI stehen gastrointestinale Beschwerden, innere Unruhe und sexuelle Funktionsstörungen im Vordergrund[3,6]. Einige SSRI sind Inhibitoren spezifischer Cytochrom-P450 [CYP]-Enzyme, was ein vermehrtes pharmakokinetisches Interaktionspotential mit anderen Pharmaka zur Folge hat[7]. Bei Überdosierung kann ein lebensgefährliches Serotonin-Syndrom entstehen. Die unter SSNRI-Therapie beobachteten Nebenwirkungen sind denen der SSRI sehr ähnlich[6]. Ein wesentliches Problem der Mirtazapintherapie ist die sehr häufige Gewichtszunahme, bei Mianserin erfordert das Risiko einer Agranulozytose regelmäßige Blutbildkontrollen[1]. Die Einnahme des irreversiblen Monoaminoxidase-Inhibitors Tranylcypromin erfordert aufgrund des Risikos für hypertensive Krisen eine strikte tyraminarme Diät[3]. Bei Moclobemid, einem reversiblen MAO-Inhibitor, besteht diese Gefahr nicht[6]. Typische Nebenwirkungen sind hier Schlafstörungen und Unruhe[3]. Auch Bupropion kann Schlafprobleme und vermehrte Unruhe auslösen[7]. Unter Agomelatintherapie können Kopfschmerzen, Schläfrigkeit und Schwindel auftreten[1]. Unter Trazodontherapie ist vor allem mit Sedierung und Schwindel zu rechnen[1].

1.2.3 Maßnahmen bei Nichtansprechen auf eine Monotherapie

Da ein Drittel der Patienten nicht genügend auf das primär eingesetzte Antidepressivum reagiert und über die Hälfte der Patienten nach achtwöchiger Therapie keine vollständige Remission erreicht, sollte nach drei bis vier Wochen erfolgloser Therapie mit Erreichen der Standarddosis eine Überprüfung und eventuelle Modifikation der Behandlungsstrategie durchgeführt werden[1].

Zunächst sollte die Diagnosestellung, die verordnete Dosis des Medikaments und die Patienten*compliance* überprüft werden, falls möglich sollten Plasmaspiegelkontrollen durchgeführt werden.[1,3]. Auch an eventuell übersehene somatische Diagnosen sollte bei *Non-Response* gedacht werden[3]. Weiterhin müssen Besonderheiten der Metabolisierung in Betracht gezogen werden. So gibt es aufgrund von genetisch bedingten Polymorphismen Patienten mit Über- bzw. Unteraktivität bestimmter Enzyme, bei denen trotz adäquater Dosierung kein angemessener Serumspiegel des verordneten Medikaments erreicht werden kann[1,3].

Es besteht bei MAO-Hemmern und Trizyklika die Möglichkeit einer Dosiserhöhung, um ein Ansprechen zu erreichen. Für SSRI wird eine Hochdosierung nicht empfohlen[1].

Die häufigste verwendete Strategie bei *Nonresponse* ist der Wechsel zu einer anderen Antidepressiva-Monotherapie (*Switching*)[1]. Vorteil des *Switching* ist die Beibehaltung der Monotherapie, die mit weniger Nebenwirkungen und Arzneimittelinteraktionen und einer besseren *Compliance* verbunden ist als eine Polypharmazie[1,8]. Der Nachteil ist die erneute lange Zeitspanne bis zum Wirkungseintritt des neu verordneten Antidepressivums, da das alte Medikament ausschleichend abgesetzt und das neue schrittweise aufdosiert werden sollte[1,8]. Wegen schlechter Studienlage sollte das Switching laut aktuellen Leitlinienempfehlungen aber nicht 1. Wahl sein.

Auch besteht die Möglichkeit einer Augmentationstherapie, wobei die Augmentation mit Lithium am besten belegt ist[1]. Die Augmentation mit Schilddrüsenhormonen, Antiepileptika und Sexualhormonen empfiehlt die deutsche Versorgungsleitlinie zur unipolaren Depression nicht zur routinemäßigen Anwendung[1].

Die Verordnung einer Kombination aus zwei Antidepressiva ist eine in der klinischen Praxis häufig durchgeführte Maßnahme, um dem Nichtansprechen auf eine Monotherapie entgegen zu wirken[8].

Der Großteil der Strategien bei Nichtansprechen eines Patienten auf eine Monotherapie wurde nicht streng wissenschaftlich untersucht, z.B. haben viele

Studien keinen reinen Placeboarm oder sie umfassen nur ein kleines Patientenkollektiv[8,11]. Die häufigsten angewandten Kombinationen scheinen eher aus theoretischen Überlegungen abgeleitet und nicht durch Ergebnisse aus doppelblinder, kontrollierter Forschung gestützt zu werden[8]. Die Daten hinsichtlich der Auswahl der richtigen Strategie sind folglich begrenzt, vor allem für die Kombination unterschiedlicher Antidepressiva.

1.3 Polypharmazie

Für den Begriff der Polypharmazie gibt es verschiedene Definitionen, unter anderem der zeitgleiche Gebrauch von mehr als fünf Medikamenten oder der Gebrauch von zwei oder mehr Medikamenten derselben chemischen Klasse bzw. ähnlicher pharmakologischer Wirkung[12,13]. Polypharmazie in der Psychiatrie bezeichnet die zeitgleiche Verschreibung von zwei oder mehr Psychopharmaka für einen Patienten[14].

Polypharmazie ist in vielen medizinischen Fachrichtungen ein wichtiges und gegenwärtiges Thema, besonders im Zusammenhang mit chronischen Erkrankungen und in der geriatrischen Patientengruppe[12]. So zeigte der Arzneimittelreport 2013 der Barmer GEK, dass ein Drittel der Menschen ab dem 65. Lebensjahr täglich fünf oder mehr verschiedene Medikamente einnimmt[15]. 8,2 % dieser Altersgruppe nehmen täglich sogar 8 bis 10 verschiedene Wirkstoffe ein. Eine andere Studie zeigte bei über 65-jährigen Patienten ähnlich hohe Zahlen: Unter 142 Patienten ab dem 65. Lebensjahr lag die durchschnittliche Anzahl an verordneten Medikamenten pro Patient bei Entlassung bei 13,5[16].

Die Verordnung einer Kombination mehrerer Wirkstoffe z.B. zur Behandlung der arteriellen Hypertonie, des Diabetes mellitus oder auch antibiotische Kombinationstherapien zur Behandlung von Infektionen sind häufig angewandte Strategien [17].

1.4 Polypharmazie in der Psychiatrie

De las Cuevas und Sanz ermittelten aus 2.647 Daten medikamentös behandelte psychiatrischer Patienten aus medizinischen Grundversorgungszentren eine Polypharmazieprävalenz von 41,9%. Die Prävalenz war in der Altersgruppe der 25 bis 45-Jährigen, beim männlichen Geschlecht und bei Patienten mit Schizophreniediagnose am höchsten[18].

Rittmansberger analysierte im Jahr 2002 die erhältliche Literatur zur Häufigkeit von Mono- und Polytherapien mit Psychopharmaka bei stationär behandelten Patienten und berichtete von einem signifikanten Abfall der Monotherapie von den 70er-Jahren zu den 90er-Jahren von 47,8% auf 19,6%[19].

Eine andere Studie zeigte, dass sogar bei einem Drittel ambulant behandelte psychiatrischer Patienten die Medikation aus drei oder mehr Psychopharmaka bestand[20]. Mojtabai und Olfson berichteten weiterhin von einem Anstieg der Polypharmazie bei psychiatrischen Patienten, besonders mit Antidepressiva und Antipsychotika[20].

Vor allem in der Schizophreniebehandlung werden Kombinationsbehandlungen häufig eingesetzt, jedoch raten die Leitlinien eher von dieser Behandlungsstrategie ab[21]. Obwohl eine Studie mit 638 Schizophreniepatienten zeigte, dass Kombinationsbehandlungen in 43,9% der Fälle angewendet wurden, benennt z.B. die *American Psychiatric Association* die antipsychotische Polypharmazie weder als eine mögliche therapeutische Option noch als ein zu vermeidendes Problem[13,21].

Psychiatrische Polypharmazie ist nicht nur in der erwachsenen Population ein Thema, sondern gewinnt auch in der pädiatrischen und geriatrischen Altersgruppe zunehmend an Bedeutung[14].

In vielen Fällen ist der zeitgleiche Gebrauch mehrerer Medikamente eine effektive Behandlungsstrategie[13,14]. Bei psychiatrischer oder somatischer Komorbidität ist meist eine Kombination mehrerer Medikamente angezeigt[12,14]. Auch bei insuffizienter Monotherapie ist eine Kombinationstherapie eine mögliche Behandlungsstrategie. Es fehlen allerdings zur psychiatrischen Polypharmazie randomisierte kontrollierte Studien, die

deren Wirksamkeit eindeutig belegen[13]. Temporäre Polypharmazie ist z.B. angezeigt bei einem Umsteigen einer Monotherapie auf eine andere und für die Behandlung bestimmter Nebenwirkungen, z.B. müssen durch Neuroleptika induzierte extrapyramidale Störungen medikamentös behandelt werden[14,22]. Auch während der Effekt eines Medikaments noch nicht eingesetzt hat, ist, um akute Besserung zu erzeugen, eine temporäre Polypharmazie angezeigt, z.B. die initiale Kombination eines Benzodiazepins mit einem Antidepressivum[22].

Mögliche Probleme einer psychiatrischen Polypharmazie sind ein steigendes Risiko für Arzneimittelinteraktionen und unerwünschte Nebenwirkungen[14]. Es muss bedacht werden, dass Psychopharmaka mit einer Häufigkeit von 10-12 % die Arzneimittel sind, die am häufigsten Grund für Krankenhauseinweisungen durch UAW sind[23]. Eine Studie stellte fest, dass z.B. die antipsychotische Polypharmazie im Gegensatz zur Monotherapie durch ein erhöhtes Risiko für ein prämetabolisches Syndrom und damit assoziierten kardiovaskulären Risiken zu erhöhter Mortalität führt[24].

Weiterhin müssen erhöhte Therapiekosten sowie eine möglicherweise schlechtere *Compliance* des Patienten in Betracht gezogen werden[14]. Auch ist es bei Polypharmazie möglich, dass der Arzt nicht mehr in der Lage ist, eindeutig zu unterscheiden, welche Medikamente hilfreich sind und welche nicht[13]. Außerdem gibt es kaum Studien zu Langzeiteffekten durch Polypharmazie[14].

1.5 Kombinationsbehandlung mit Antidepressiva

Kombinationstherapien zweier Antidepressiva werden in der Depressionsbehandlung sehr häufig angewendet[25]. Diese Therapiestrategie, die bei partiellen *Respondern* oder *Nonrespondern* nach einer initialen Monotherapie durchgeführt wird, findet immer mehr Unterstützung[26].

In einigen Ländern, z.B. in Deutschland, Großbritannien, Kanada und den USA, sind Empfehlungen für bestimmte Antidepressivakombinationen in der Leitlinie verankert[27]. Eine Studie zeigte, dass 25,3% der entlassenen Patienten aus einer psychiatrischen Klinik mehr als ein Antidepressivum erhielten[28]. Auch in

der deutschen ambulanten und stationären Depressionsbehandlung besteht zunehmend bei einem großen Anteil der Patienten die pharmakologische Therapie aus einer Kombinations- oder Augmentationsbehandlung[25].

Sinnvolle Kombinationen bestehen aus zwei Substanzen mit sich ergänzenden Wirkmechanismen, die zusammen einen synergistischen Nutzen erzielen[25]. Der pharmakologische Effekt eines Antidepressivums soll durch Kombination mit einem weiteren gesteigert werden.

Der Vorteil einer solchen Kombinationstherapie besteht in der Aufrechterhaltung einer teilweisen *Response* auf die initiale Monotherapie[25]. Sie ist deshalb sehr gut geeignet für Patienten, bei denen eine Monotherapie eine partielle *Response* erreichen konnte und für die das Risiko besteht, diese bei Absetzen der initialen Monotherapie zu verlieren[25].

Nachteilig bei einer Kombinationstherapie ist die höhere Gefahr potenzieller Arzneimittelinteraktionen. So sind vor allem einige SSRI Inhibitoren des CYP450-Systems, welche z.B. in Kombination mit Trizyklika zu erhöhten Plasmaspiegeln dieser führen können[7,8,25].

Weiterhin ist mit dem vermehrten Vorkommen unerwünschter Nebenwirkungen zu rechnen[25]. Es konnte aber auch gezeigt werden, dass eine Zugabe von Bupropion zu einer bestehenden antidepressiven Monotherapie sexuelle Funktionsstörungen, die durch die Monotherapie bedingt waren, reduzieren konnte[27]. Dies zeigt, dass in einigen Fällen eine Kombinationstherapie auch eine geringere Nebenwirkungsrate haben kann als eine Monotherapie, besonders wenn das zweite Antidepressivum bestimmte Nebenwirkungen des initialen Antidepressivums kompensieren kann[27]. Weiterhin kann es bei Kombinationen möglich sein, geringere Dosen der beiden genutzten Antidepressiva zu verschreiben als bei einer Monotherapie, was folglich nicht zwingend mit einer erhöhten Nebenwirkungsrate einhergeht[29]. Außerdem wird argumentiert, dass eine nicht remittierende Depression durch die hohe Morbiditäts- und Mortalitätsrate, vor allem durch Suizide, eine höhere Gefahr birgt, als die potenziellen Nebenwirkungen und Arzneimittelinteraktionen bei Einnahme einer Antidepressivakombination[28]. Ein weiterer Nachteil von

antidepressiven Kombinationsbehandlungen sind die höheren Therapiekosten[25].

Die Kombinationstherapie ist besonders bei therapieresistenten Depressionen eine mögliche Behandlungsstrategie[28]. Für den Begriff der therapieresistenten Depression gibt es allerdings bisher in der Literatur keine allgemein akzeptierte Definition[28]. Eine gebräuchliche Definition ist die Unbeeinflussbarkeit depressiver Symptome bei Behandlung mit mindestens zwei Antidepressiva mit unterschiedlichem Wirkschwerpunkt in adäquater Dosierung über mindestens vier Wochen[25].

Obwohl Kombinationstherapien immer häufiger genutzt werden, gibt es nur wenige Studien, die ihren Nutzen zweifelsfrei belegen[28]. Die aktuelle deutsche nationale Versorgungsleitlinie empfiehlt als einzige Antidepressivakombination die Kombination von Mianserin oder Mirtazapin einerseits mit einem SSRI oder Trizyklikum andererseits[1]. Laut Leitlinie wurde allein für diese Kombinationen in mehreren randomisierten, doppelblinden Studien gezeigt, dass sie wirksamer sind als eine Monotherapie.

Es existieren keine exakten Leitlinienempfehlungen zum Vorgehen bei Fehlschlagen einer initialen Monotherapie, therapieresistenter Depression sowie zur Verordnung von Kombinationstherapien. Daher besteht aufgrund der bisher mangelnden wissenschaftlichen Evidenz der Wirksamkeit weiterer Antidepressivakombinationen Bedarf für groß angelegte, placebokontrollierte Studien[28]. Viele der existierenden Studien involvieren nur kleine Patientengruppen, haben keinen reinen Placeboarm oder schließen Patienten mit therapieresistenter Depression aus[28,30]. Weiterhin gibt es keine Studien zur Langzeitbehandlung und möglichen Langzeitkomplikationen bei antidepressiven Kombinationstherapien[30].

Obwohl die Bereitschaft zur Verordnung einer Kombinationstherapie steigt, ist die Unsicherheit groß[28]. Die zunehmende Akzeptanz scheint also nicht unbedingt auf wissenschaftlicher Evidenz zu beruhen, sondern vielleicht vielmehr auf dem Mangel einer Alternative[28].

1.5.1 Randomisierte Studien seit dem Jahr 2000

Ferreri et al. randomisierten im Jahr 2000 depressive Patienten, die auf eine Fluoxetinmonotherapie nicht angesprochen hatten, in drei Therapiegruppen: eine erhielt eine Mianserin-Monotherapie (60 mg/Tag), eine weitere eine Kombinationstherapie aus Mianserin und Fluoxetin (60 mg/Tag und 20 mg/Tag), bei der dritten Gruppe wurde die Fluoxetinmonotherapie mit 20 mg/Tag weitergeführt. Nach sechs Wochen zeigte die Kombinationstherapie höhere *Responseraten* als beide Monotherapien[31].

Fava et al. randomisierten im Jahr 2002 101 depressive Patienten, die nach einer achtwöchigen Fluoxetintherapie mit 20 mg/Tag nur partiell oder gar nicht respondierr hatten, zu einer vierwöchigen doppelblinden Behandlung mit entweder Hochdosis-Fluoxetin, Fluoxetin und Lithium oder Fluoxetin und Desipramin. Das Ergebnis zeigte keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Effektivität, die Kombinationstherapie erwies sich nicht als überlegen[32].

Licht und Qvitzau behandelten im Jahr 2002 Patienten mit der Diagnose *Major Depression* zunächst für sechs Wochen mit Sertralin (50-100 mg/Tag). Patienten, die nicht respondierrten, wurden in einer doppelblinden Studie in drei Behandlungsgruppen randomisiert, die für jeweils fünf Wochen unterschiedliche Therapien erhielten. Eine Gruppe erhielt Sertralin (100 mg/Tag) plus Placebo, die zweite Gruppe erhielt Sertralin (200 mg/Tag) plus Placebo und die dritte Gruppe erhielt Sertralin (100 mg/Tag) plus Mianserin (30 mg/Tag). Responseraten nach fünf Wochen waren 70% für Sertralin 100 mg/Tag, 67% für Sertralin plus Mianserin und nur 56% für die Hochdosis-Sertralin-Therapie[33].

Carpenter et al. randomisierten im Jahr 2002 therapieresistente depressive Patienten, die eine Antidepressivamonotherapie erhielten, in zwei Gruppen: die eine erhielt zusätzlich ein Placebo, die andere Mirtazapin (15-30 mg/Tag)[34]. Die Mirtazapin-Kombination war dem Placebo in *Response-* und Remissionsraten überlegen. Es gab keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich unerwünschter Arzneimittelwirkungen in den beiden Gruppen.

Nelson et al. randomisierten depressive Patienten unter doppelblinden Bedingungen zu sechswöchiger Behandlung mit entweder Fluoxetin (20 mg/Tag), Desipramin (bis zu einem Plasmaspiegel von 160 ng/ml) oder einer Kombination aus Fluoxetin (20 mg/Tag) und Desipramin (bis zu einem Plasmaspiegel von 160 ng/ml). Die Kombination zeigte sich beiden Monotherapien gegenüber als überlegen, die Ergebnisse erreichten aber keine statistische Signifikanz[35].

Raisi et al. randomisierten 45 Patienten mit der Diagnose *Major Depression* in einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie in zwei Behandlungsgruppen: eine erhielt Nortriptylin 50 mg/Tag plus Citalopram 40 mg/Tag, die andere erhielt Placebo plus Citalopram 40 mg/Tag[36]. Die Behandlung wurde acht Wochen lang durchgeführt. Die Kombination zeigte eine signifikante Überlegenheit gegenüber der Citalopram-Monotherapie. Bezüglich der Häufigkeit von Nebenwirkungen gab es zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede.

Blier et al. führten im Jahr 2009 eine doppelblinde Studie mit 61 Patienten durch. Diese wurden randomisiert und erhielten entweder Mirtazapin (30 mg/Tag), Paroxetin (20 mg/Tag) oder die Kombination dieser beiden für sechs Wochen[37]. Nach vier und sechs Wochen wurde die Dosis bei den Monotherapie-*Nonrespondern* um 50% angehoben, nach sechs Wochen erhielten sie das jeweils andere Medikament zusätzlich. Auch bei den Kombinationstherapie-*Nonrespondern* wurde die Dosis nach sechs Wochen um 50% angehoben. Die Kombination von Mirtazapin und Paroxetin wurde gut vertragen und die Effektivität der Kombination zeigte sich der Monotherapie überlegen: Remissionsraten nach sechs Wochen waren 19% für Mirtazapin, 26% für Paroxetin und 43% für die Kombination. Es gab allerdings keinen reinen Placeboarm.

Blier et al. randomisierten im Jahr 2010 105 Patienten mit der Diagnose *Major Depression* in drei Gruppen[38]. Die Patienten bekamen von Behandlungsbeginn an für eine Dauer von sechs Wochen entweder eine Fluoxetinmonotherapie mit 20 mg/Tag oder Mirtazapin (30 mg/Tag) in Kombination mit Fluoxetin (20 mg/Tag), Venlafaxin (225 mg/Tag) oder

Bupropion (150 mg/Tag). Die Ergebnisse zeigten die klar überlegene Effektivität der Kombinationstherapie gegenüber der Monotherapie. Die Remissionsraten waren 25% für Fluoxetin, 52% für Mirtazapin plus Fluoxetin und 58% für Mirtazapin plus Venlafaxin und 46% für Mirtazapin plus Bupropion. Die Kombination zeigte bei den Patienten keine höhere Rate unerwünschter Nebenwirkungen. Die Ergebnisse suggerieren, dass Antidepressivakombinationen, eingesetzt von Behandlungsbeginn an, im Gegensatz zur Monotherapie die Wahrscheinlichkeit einer Remission verdoppeln können. Allerdings wurde die Aussagekraft dieser Ergebnisse stark angezweifelt. Rush kritisierte, dass die nur sechswöchige Behandlung für einige Patienten für das Erreichen einer Remission zu kurz und die eingesetzte Fluoxetindosis zu gering gewesen sein könnte[39]. Da der Fluoxetinmetabolit eine sehr lange Halbwertszeit habe, könnte dies zu einem langsameren Wirkungseintritt geführt haben. So wäre es nach Rush möglich, dass auch die Fluoxetinmonotherapie bessere Ergebnisse gezeigt hätte, wäre die Dosis höher gewählt worden und die Studienzeit länger gewesen. Laut Rush könnte eine weitere Erklärung für die Ergebnisse dieser Studie sein, dass die untersuchten Patienten nicht repräsentativ für das Patientenkontinuum des klinischen Alltags waren. So zeigten die Patienten dieser Studie nur äußerst geringe allgemeine und psychiatrische Komorbidität, was die Wahrscheinlichkeit einer Remission deutlich erhöhen könnte. Insgesamt sind die vielversprechenden Ergebnissen der Studie also kritisch zu betrachten, auch da es keinen reinen Placeboarm gab[40].

Rush et al. führten im Jahr 2011 eine einverblindete, prospektive, randomisierte, placebokontrollierte Studie durch, in der die Effektivität zweier Antidepressivakombinationen mit der einer Escitalopram-Monotherapie verglichen wurde[41]. Nach 12 Wochen (akute Phase) und sieben Monaten wurden die Remissionsraten anhand der HAMD-Werte überprüft. Eine Patientengruppe erhielt Escitalopram plus Placebo, die zweite erhielt Escitalopram plus Bupropion und die dritte Venlafaxin plus Mirtazapin. Die Response- und Remissionsraten zeigten für die Kombinationen keine Überlegenheit, weder nach 12 Wochen noch nach sieben Monaten. Beide

Kombinationsgruppen zeigten allerdings mehr UAW als die Monotherapiegruppe.

1.5.2 Verschreibungspraxis von Antidepressiva

Die deutsche Leitlinie empfiehlt, Antidepressiva anhand ihrer Verträglichkeit, therapeutischen Breite, Handhabbarkeit und individueller Anwendungserfahrung des verschreibenden Arztes für einen Patienten auszuwählen[1].

Auch ein Ansprechen bzw. Nichtansprechen in einer früheren Krankheitsepisode, Patientenpräferenz und Komorbidität mit entsprechender Komedikation sollte in Betracht gezogen werden[1].

Insgesamt gibt es wenige Studien zu Faktoren, die Verschreibungstrends von Antidepressiva verursachen könnten. Eine Studie aus dem Jahr 2004 berichtete, dass vor allem komorbide psychische Störungen, die bisherige Behandlungsgeschichte, das Vermeiden bestimmter Nebenwirkungen und das Vorhandensein bestimmter klinischer Symptome (z.B. Schlafstörungen, Angstsymptomatik) die Wahl eines Antidepressivums beeinflussen[42]. Individuelle Symptome und Patientenmerkmale können die Entscheidung für ein bestimmtes Medikament beeinflussen. Auch die FINDER- [*Factors Influencing Depression Endpoints Research*] Studie berichtet vom Einfluss von Patientenfaktoren (Schwere der Depression, Alter, Bildungsstand, Komorbidität) auf die ärztliche Therapieentscheidung[43]. Ebenso spielen laut dieser Studie auch individuelle Merkmale des Arztes (Alter, Geschlecht, Fachgebiet) sowie die bisherige *Response* bzw. *Nonresponse* des Patienten auf ein Medikament eine Rolle in der Auswahl der Medikation.

Um die Verschreibungspraxis einer antidepressiven Kombinationstherapie zu untersuchen, ermittelte eine spanische Studie durch Einsehen einer Datenbank mit 2.842 Daten ambulanter Patienten mit der Diagnose *Major Depression* zunächst die Prävalenz der Kombinationstherapie[30]. Es ergab sich für die Monotherapie eine Prävalenz von 27,1% und für die Kombinationstherapie eine Prävalenz von 2,2%, der restliche Patientenanteil erhielt keine Antidepressivatherapie. Die häufigsten verordneten Kombinationen waren SSRI

plus Trizyklika, gefolgt von SSRI plus Mianserin und Trizyklika plus duale Antidepressiva. Ebenfalls führten sie einen Vergleich zwischen Mono- und Kombinationstherapiepatienten bezüglich Unterschieden in soziodemographischen Merkmalen und klinischen Variablen durch (unter anderem Geschlecht, Alter, Beziehungsstatus, HAMD-Werte, Episodendauer). Sie fanden signifikante Unterschiede nur in der Episodendauer. So kam man zu dem Schluss, dass der Hauptgrund für die Verschreibung einer Kombinationstherapie die Ineffektivität der Monotherapie ist und dass die Verschreibung nicht durch klinische Indikatoren oder Patientenmerkmale beeinflusst wird.

1.5.3 Geschlecht als Einflussfaktor auf das Therapieverfahren

Frauen sind deutlich häufiger von depressiven Erkrankungen betroffen als Männer. Laut deutscher Versorgungsleitlinie der unipolaren Depression liegt ihr Risiko zu erkranken mit einer Lebenszeitprävalenz von 25% doppelt so hoch wie bei Männern mit 12,3%[7].

Es gibt Studien, die Unterschiede in Art und Schwere der depressiven Symptomatik, Krankheitsverlauf und Therapieansprechen zwischen Männern und Frauen untersucht haben. So zeigen Frauen einen früheren Krankheitsbeginn, eine längere Episodendauer und eine höhere Rückfallgefahr[1,44–46]. Mädchen scheinen schon in der Kindheit mehr Risikofaktoren aufzuweisen als Jungen, die dann im Jugendalter die Entwicklung einer Depression begünstigen[1]. Zumindest steigt schon in jungen Jahren das Risiko für eine Erkrankung bei Mädchen steiler an[1]. Junge Frauen haben die höchste Suizidversuchsrate aller Altersgruppen[1]. Frauen leiden eher als Männer unter einer weiteren psychischen Störung, vor allem Angststörungen sind häufiger[45,47,48]. Ebenfalls sollen Frauen eher als Männer eine positive Familienanamnese für psychische Störungen haben und vermehrt vegetative Symptome äußern[44,49,50]. Auch scheinen Frauen eher unter Nebenwirkungen der pharmakologischen Therapie zu leiden als Männer[51]. Allerdings besteht immer noch Uneinigkeit und Unklarheit in diesen Annahmen und damit weiterhin Bedarf für größere randomisierte, kontrollierte Studien[47].

Einige Studien berichten, dass Frauen besser auf SSRI ansprechen als Männer[49,52,53]. So zeigte ein Vergleich der Therapie mit Imipramin und Sertralin in der akuten Krankheitsphase, dass Frauen signifikant besser auf Sertralin ansprachen als Männer[52]. Die Sertralintherapie wurde bezüglich UAW bei Frauen auch besser toleriert. Männer zeigten weder Unterschiede im Therapieansprechen noch in der UAW-Rate. Eine andere Studie zeigte, dass Frauen sogar trotz ausgeprägterer Symptomatik eher auf Citalopram ansprachen als Männer[49]. Ein ähnlicher Trend scheint für SSNRI zu bestehen, aber in geringerem Ausmaß[53]. Es wurde allerdings auch nicht in allen Studien das bessere Ansprechen auf SSRI bei Frauen bestätigt[54]. Ein mögliches unterschiedliches geschlechtsabhängiges Therapieansprechen ist daher weiterhin ein umstrittenes Thema[55].

Gründe für einen unterschiedlichen Krankheitsverlauf sowie für ein unterschiedliches Therapieansprechen zwischen Männern und Frauen könnten unter anderem mit dem unterschiedlichen Hormonstatus zusammenhängen. So scheint Testosteron vor allem eine protektive Wirkung bezüglich Depressions- und Angstsymptomatik zu zeigen[56]. Frauen erfahren dagegen während des Monatszyklus eher Hormonschwankungen, die zu Stimmungsschwankungen führen und als Trigger für das Auslösen einer depressiven Symptomatik wirken könnten[56,57]. Auch postpartal und in der Perimenopause und Menopause entstehen Hormonschwankungen, die die Vulnerabilität für eine Erkrankung erhöhen könnten[58]. In der Menopause ist die Effektivität von SSRI aufgrund einer geringeren Östrogenkonzentration herabgesetzt[47,59]. Es scheinen also geschlechtsspezifische biologische Unterschiede zu bestehen, die vor allem das serotonerge System betreffen[49]. In einem Tiermodell konnte dies bestätigt werden: serotonerge neurochemische Reaktionen auf Stressstimuli waren in männlichen und weiblichen Tieren unterschiedlich[60]. Zusätzlich bestehen zwischen Frauen und Männern biologische Unterschiede, die auch zu pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Unterschieden führen könnten. So haben Frauen meist ein niedrigeres Körpergewicht als Männer, einen höheren Anteil an Fettgewebe, eine verminderte Leber- und Nierendurchblutung und eine niedrigere glomeruläre Filtrationsrate. Weiterhin könnten auf Frauen andere Rollenerwartungen und psychosoziale

Stressoren einwirken als auf Männer, die das Risiko einer Erkrankung erhöhen könnten[57].

1.5.4 Alter als Einflussfaktor auf das Therapieverfahren

Studien belegen, dass das Alter des Patienten einen Einfluss auf die Antidepressivaverschreibung hat[61].

Insgesamt besteht die Tendenz zu zunehmenden Erkrankungsraten in jüngeren Altersgruppen[1]. Das Risiko einer physischen Erkrankung nimmt im Alter zu[62,63]. Der Verlauf einer physischen Erkrankung wird durch eine gleichzeitige depressive Erkrankung negativ beeinflusst. Depressionen in höherem Lebensalter führen zu Funktionseinschränkungen und kognitiven Einbußen.

Mit zunehmendem Alter steigt die Anzahl erlebter depressiver Episoden, die Dauer der Krankheitsepisoden scheint sich zwischen den verschiedenen Altersklassen aber nicht zu unterscheiden[62].

Mit steigendem Alter sollen Trizyklika den SSRI für das Erreichen einer Response überlegen sein[54]. In jüngeren Jahren soll das Gegenteil der Fall sein. Eine Studie zeigte, dass die Verschreibung „neuerer“ Antidepressiva mit einem jüngeren Patientenalter assoziiert ist[61]. So scheint die Verschreibung von SSRI und SSNRI mit einem Patientenalter unter 50 Jahren assoziiert zu sein[61].

1.6 Ziele dieser Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist es, die Verschreibungspraxis antidepressiver Kombinationsbehandlungen am LVR-Klinikum Düsseldorf anhand elektronisch erfasster Patientendaten aus dem Jahr 2012 durch eine retrospektive Analyse zu untersuchen.

Zunächst soll die Prävalenz der Kombinationsbehandlung mit Antidepressiva ermittelt werden. Anhand der vorliegenden Patientendaten sollen folgende Fragestellungen beantwortet werden:

1. In wie vielen Fällen wurde mindestens ein Antidepressivum verordnet?
2. In wie vielen Fällen wurden zwei, drei oder mehr Antidepressiva verordnet?

Zur näheren Beschreibung des gesamten Patientenkollektivs sollen weiterhin folgende Fragestellungen beantwortet werden:

1. Wie häufig wurden die Diagnosen F32.2 (Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome) bzw. F33.2 (Rezidivierende depressive Störung) jeweils kodiert?
2. Wie häufig fand eine stationäre bzw. tagesklinische (teilstationäre) Therapie statt?
3. In wie vielen Behandlungsfällen waren die Patienten männlich bzw. weiblich?
4. Wie war der Altersdurchschnitt, wie war der Altersmedian?
5. Wie war die durchschnittliche Aufenthaltsdauer? Gibt es Unterschiede zwischen Männern und Frauen?

Anschließend wird eine Beschreibung des Patientenkollektivs mit Mono- bzw. Kombinationstherapie erfolgen. Für die Behandlungsfälle in Mono- und Kombinationstherapiegruppe werden wir jeweils den Männer- und Frauenanteil, die Häufigkeit der kodierten Diagnosen (F.32.2 bzw. F33.2), den Anteil der tagesklinischen und stationären Therapie, das Durchschnittsalter und die mittlere Aufenthaltsdauer darstellen.

Wir möchten feststellen, wie häufig welche Antidepressivagruppen und -wirkstoffe in Mono- und Kombinationstherapie verordnet wurden und ob es bezüglich dieser Verordnungen signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen gibt.

Ebenfalls wird untersucht werden, ob es bezüglich Aufenthaltsdauer sowie Geschlechter- und Altersverteilung signifikante Unterschiede zwischen Mono- und Kombinationstherapiegruppe gibt und entsprechend analysieren, ob diese Patientenmerkmale den Arzt in seiner Entscheidung zur Kombinationstherapie beeinflussen könnten.

Die verordneten Kombinationen aus Gruppen und Wirkstoffen werden anschließend tabellarisch dargestellt. Wir werden testen, ob es bezüglich der verordneten Gruppen- und Wirkstoffkombinationen Unterschiede zwischen Männern und Frauen gibt und analysieren, ob das Geschlecht einen Einfluss auf die Art der verordneten Medikation hat. Wir werden testen, ob es innerhalb der Kombinationstherapiegruppe Unterschiede in der Aufenthaltsdauer zwischen Männern und Frauen gibt.

Wir werden das Patientenkollektiv mit Kombinationstherapie in verschiedene Altersklassen unterteilen und ermitteln, ob es bezüglich der Art der verordneten Kombinationen aus Antidepressivagruppen und -wirkstoffen Unterschiede in verschiedenen Altersklassen gibt, d.h. ob das Alter des Patienten Einfluss auf die Wahl der verordneten Kombination hat.

Diese Arbeit soll einen Überblick über die Verordnungspraxis einer antidepressiven Kombinationsbehandlung an einer deutschen psychiatrischen Fachklinik geben und mögliche Faktoren, die mit der Entscheidung zur Kombinationstherapie sowie der Medikationsauswahl zusammenhängen könnten, analysieren. So soll den Behandlern eine Rückmeldung über die Häufigkeit und Art der Verordnungen gegeben werden, um letztendlich die Qualitätssicherung und –verbesserung der Depressionsbehandlung am LVR-Klinikum und darüber hinaus zu ermöglichen. Weiterhin sollen diese Informationen eine Basis für mögliche zukünftige, prospektive Arzneimittelstudien und kontrollierte Forschung am LVR-Klinikum Düsseldorf bilden.

1.7 Hypothesen

Da die Prävalenz von Kombinationsbehandlungen bei der Behandlung von Patienten mit Schizophrenie bei bis zu 43,9% liegen soll[21,64], erwarten wir für die Prävalenz von Kombinationstherapien in der Depressionsbehandlung eine ähnlich hohe Zahl.

Es ist zu erwarten, dass leitlinienkonform die Verordnungszahlen für SSRI, SSNRI und Tri- und Tetrazyklika den größten Anteil der verschriebenen

Antideressivagruppen ausmachen werden. Hinsichtlich der Art der häufigsten Kombinationen ist entsprechend der Leitlinie zu erwarten, dass die Kombinationen aus Mianserin und Mirtazapin einerseits mit einem SSRI oder Trizyklikum andererseits den größten Anteil ausmachen.

Bezüglich Unterschieden in der Medikation zwischen Mono- und Kombinationstherapiegruppe, erwarten wir in der Kombinationstherapie höhere Verordnungszahlen für die Gruppe der Trizyklika, und insbesondere für den Wirkstoff Amitriptylin, die sich laut Leitlinie als besonders wirksam in der Behandlung schwerer Depressionen erwiesen haben[7]. Wir erwarten, dass die Verordnungszahlen für die „sonstigen“ Antidepressiva Agomelatin, Bupropion und Trazodon in der Kombinationstherapie höher liegen als in der Monotherapie, da Therapieversuche mit den „Standardantidepressiva“ bereits erfolglos gewesen sein könnten.

Bezüglich der Geschlechterverteilung erwarten wir in der Kombinationstherapie einen höheren Frauenanteil, da Frauen Studien zufolge eher schwere, therapieresistente Verläufe entwickeln sollen, die eine Medikamentenkombination erforderlich machen könnten (s.o.). Deshalb ist auch bei Frauen eine längere durchschnittliche Aufenthaltsdauer in der Klinik zu erwarten.

Wir erwarten, dass es geschlechtsabhängige Unterschiede in der Medikationsverordnung der Kombinationstherapie gibt, da sich Krankheitsverlauf und –schwere, Pharmakokinetik und –dynamik, Therapieansprechen sowie die Anfälligkeit für UAW zwischen Männern und Frauen unterscheiden sollen.

Wir erwarten, dass das Durchschnittsalter in der Kombinationstherapie höher ist als in der Monotherapie, da mit zunehmendem Alter das Episodenrisiko und die somatische Komorbidität zunimmt, was zu schwereren Depressionsverläufen und somit erhöhter Polytherapieprävalenz führen könnte.

Es ist anzunehmen, dass das Alter des Patienten aufgrund spezifischer UAW einzelner Antidepressiva und veränderter Pharmakodynamik und -kinetik

Einfluss auf die Medikation in der Kombinationstherapie hat und sich die Medikation zwischen verschiedenen Altersklassen unterscheidet.

2. Material und Methoden

2.1 Datenerfassung und Verarbeitung

Die im Microsoft Excel-Format vorliegenden Daten stammen von Patienten mit den ICD-10-Diagnosen F32.2 (Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome) und F33.2 (Schwere rezidivierende depressive Episode), die im Zeitraum vom 1. Januar 2012 bis zum 31. Dezember 2012 im LVR-Klinikum Düsseldorf stationär oder teilstationär behandelt und entlassen wurden. Die Daten wurden bei Aufnahme in die Klinik anamnestisch erhoben und mit Hilfe des Krankenhausinformationssystems des LVR-Klinikums elektronisch erfasst und dokumentiert.

Die Diagnose wurde entsprechend den ICD-10-Kriterien von einem Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie gestellt.

Für die Auswertung wurden die Daten von der Abteilung für Biometrie und Statistik des LVR-Klinikums anonymisiert, die Auswertung erfolgt entsprechend mit anonymen Daten. Für dieses Vorhaben liegt ein positives Votum der Ethikkommission Düsseldorf vor (Referenznummer: 4275).

Die Auswertung erfolgt anhand von im Jahr 2012 verursachten Behandlungsfällen. So verursacht z.B. ein Patient, der im selben Jahr zweimal eine stationäre oder tagesklinische Behandlung benötigt, zwei Behandlungsfälle.

Die vorliegenden Daten beinhalten eine Fallnummer, das Geburtsdatum des Patienten, das Aufnahme- und Entlassungsdatum, den Behandlungsmodus (stationär oder Tagesklinik), das Geschlecht, die verordneten Wirkstoffe und Antidepressivagruppen sowie deren Firmennamen. Sie beinhalten weiterhin Angaben zur Schulbildung, zum Familienstand, zur Anzahl früherer psychischer Behandlungen und zur beruflichen Situation. Allerdings fehlen zu diesen letztgenannten Informationen teilweise mehr als 50% der Angaben.

Aus den Daten wurden mit Hilfe von Microsoft Excel das Alter im Jahr 2012 sowie die Aufenthaltsdauer in der Klinik in Tagen berechnet.

Am LVR-Klinikum Düsseldorf wurden im Jahr 2012 insgesamt 8.432 Behandlungsfälle verzeichnet. Es erfolgt eine Auswertung von 1.198 Fällen, in denen ein Patient mit der Diagnose F32.2 oder F33.2 mindestens ein Antidepressivum erhielt.

Das Durchschnittsalter aller in die Auswertung eingeschlossenen Behandlungsfälle lag bei 43,13 Jahren ($SD = 12,03$), der Altersmedian lag bei 45,00 Jahren. Insgesamt waren 43,2% der verzeichneten Fälle männlich, 56,8% waren weiblich.

Folgende Antidepressivagruppen mit ihren jeweils zugeordneten Wirkstoffen werden in die Auswertung einbezogen (Tab. 1):

Tabelle 1

In die Auswertung einbezogene Antidepressivagruppen und Wirkstoffe

Antidepressivagruppe	Zugeordnete Wirkstoffe
MAO-Inhibitoren	Moclobemid Tranylcypromin
SSNRI	Duloxetin Venlafaxin
SSRI	Citalopram Escitalopram Fluoxetin Fluvoxamin Paroxetin Sertralin
Sonstige	Agomelatin Bupropion Trazodon
Tetrazyklika	Maprotilin Mirtazapin Mianserin
Trizyklika	Amitriptylin Clomipramin Imipramin Doxepin Nortriptylin Trimipramin

Die Wirkstoffe Agomelatin, Bupropion und Trazodon werden in der Gruppenauswertung als „Sonstige“ klassifiziert, da sie die einzigen Wirkstoffe in ihrer Antidepressivagruppe sind.

Angaben zur Stabilität und Wasserlöslichkeit der Wirkstoffe (z.B. Fluvoxamin hydrogenmaleat, Citalopram hydrochlorid und -hydrobromid, Tranylcypromin hemisulfat) werden unter dem einfachen jeweiligen Wirkstoffnamen zusammengefasst (z.B. Fluvoxamin hydrogenmaleat wird unter dem Namen Fluvoxamin ausgewertet).

Es werden ausschließlich Antidepressiva in die Auswertung einbezogen. Es werden keine zusätzlichen Medikamentenklassen eingeschlossen.

Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) wird nicht in die Auswertung einbezogen, da seine Wirksamkeit in der Behandlung von Depressionen kontrovers diskutiert wird und eindeutige wissenschaftliche Evidenz zu seiner Wirksamkeit bisher fehlt[65–67].

Ebenso wird der selektive Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer Reboxetin nicht in die Auswertung einbezogen. Reboxetin ist zwar ein in Deutschland zugelassenes Antidepressivum, es wird allerdings aufgrund von durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen durchgeführten Studien, die eine Wirksamkeit nicht eindeutig belegen konnten, seit 2011 nicht mehr von der gesetzlichen Krankenversicherung erstattet[68].

2.2 Patientenauswahl

Um in dieser retrospektiven Analyse als ein Behandlungsfall berücksichtigt zu werden, mussten die Patienten folgende Voraussetzungen erfüllen:

1. Der Patient war im Jahr 2012 zwischen 18 und 65 Jahre alt.
2. Der Patient erhielt die ICD-10-Diagnose F32.2 (Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome) oder F33.2 (Schwere rezidivierende depressive Episode). Patienten mit bipolarer Störung oder psychotischer Depression wurden in die Auswertung nicht miteinbezogen.
3. Der Patient erhielt zur Behandlung mindestens ein Antidepressivum.

2.3 Statistische Methoden und Vergleiche

Die Auswertung der Daten erfolgt mit Hilfe des IBM SPSS Statistics Programms Version 21 und Version 24 der Softwarefirma IBM.

Für Alter und Aufenthaltsdauer werden der Mittelwert (M) und die Standardabweichung ($SD = \textit{standard deviation}$) berechnet, für das Alter wird ebenfalls der Median berechnet.

Für den Vergleich der durchschnittlichen Aufenthaltsdauer zwischen Männern und Frauen innerhalb aller 1.198 eingeschlossenen Behandlungsfälle wird der t-Test für unabhängige Gruppen verwendet. Ebenfalls verwendet wird der t-Test für den Vergleich des Durchschnittsalters und der durchschnittlichen Aufenthaltsdauer zwischen Mono- und Kombinationstherapiegruppe sowie der durchschnittlichen Aufenthaltsdauer von Männern und Frauen innerhalb der Kombinationstherapiegruppe. Als Signifikanzniveau wird der Wert 0,05 verwendet. Als Effektstärkemaß wird für diese Vergleiche Cohen's d mit Hilfe des Programms g*Power 3 berechnet (Cohen's d 0,2 = kleiner Effekt, 0,5 = mittlerer Effekt, 0,8 = großer Effekt) [69].

Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson wird angewendet für den Vergleich der verordneten Antidepressivagruppen und -wirkstoffe und der Geschlechterverteilung in Mono- und Kombinationstherapiegruppe. Ebenso wird der Chi-Quadrat-Test nach Pearson verwendet für den Vergleich der Gruppen- und Wirkstoffkombinationen zwischen Männern und Frauen sowie den verschiedenen Altersklassen. Als Signifikanzniveau wird auch hier der Wert 0,05 verwendet. Als Effektstärkemaß wird für diese Vergleiche Cramer-V berechnet (Cramer-V 0,00-0,30 = schwacher Effekt, Cramer-V = 0,30-0,50 = moderater Effekt, Cramer-V > 0,50 = großer Effekt).

In Ergänzung zum Chi-Quadrat-Test wird auch für die Tabellen, in denen die erwartete Häufigkeit pro Zelle zum Teil unter 5 liegt, der exakte Test nach Fisher berechnet. Allerdings liefert dieser nicht für alle Berechnungen ein Ergebnis, da der Test die Kapazität des SPSS-Prozessors in einigen Fällen überschreitet. Das Ergebnis des exakten Test nach Fisher wird angegeben, falls das Ergebnis von dem des Chi-Quadrat-Tests abweichen sollte.

Die Gruppen- und Wirkstoffkombinationen werden in Kreuztabellen dargestellt.
Die häufigsten Medikamentenkombinationen werden zur besseren Übersicht
zusätzlich in Säulendiagrammen dargestellt.

3. Ergebnisse

3.1. Beschreibung des Patientenkollektivs

Am gesamten LVR-Klinikum Düsseldorf wurden im Jahr 2012 8.432 Behandlungsfälle verzeichnet. Hiervon gab es 1.198 Fälle, in denen Patienten im Alter von 18 bis 65 Jahren mit der Diagnose F32.2 oder F33.2 ein Antidepressivum erhielten.

43,2% aller Behandlungsfälle waren männlich, 56,8% waren weiblich.

In 572 (47,7%) der insgesamt 1.198 Fälle wurde die ICD-10-Diagnose F32.2 kodiert (Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome), in 626 (52,3%) Fällen die Diagnose F33.2 (Rezidivierende depressive Episode).

Die stationäre Therapie hatte einen Anteil von 73%, die tagesklinische Therapie hatte einen Anteil von 27%.

Die mittlere Aufenthaltsdauer aller Fälle lag bei 35,39 Tagen ($SD = 33,53$).

Das Durchschnittsalter aller Behandlungsfälle lag bei 43,13 Jahren ($SD = 12,03$). Der Altersmedian lag bei 45,00 Jahren.

3.1.1 Prävalenz der Mono- und Kombinationstherapie

Die Prävalenz der Mono- und Kombinationstherapie zeigt Tabelle 2. Insgesamt ergab sich für die antidepressive Kombinationstherapie eine Prävalenz von 25,1%. Es gab keine Behandlungsfälle, in denen mehr als drei Antidepressiva verschrieben wurden.

Tabelle 2

Prävalenz der antidepressiven Mono- und Kombinationstherapien am LVR- Klinikum Düsseldorf im Jahr 2012

Anzahl der Antidepressiva	Häufigkeit	Prozent
1	897	74,9
2	277	23,1
3	24	2,0
Gesamt	1198	100

3.1.2 Vergleich der Aufenthaltsdauer zwischen Männern und Frauen

Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer der männlichen Behandlungsfälle unter allen 1.198 registrierten Fällen lag bei 31,40 Tagen ($SD = 31,00$), die aller behandelten Frauen lag bei 38,40 Tagen ($SD = 35,00$).

Um den Zusammenhang zwischen Geschlecht und durchschnittlicher Aufenthaltsdauer zu untersuchen, wird der t-Test verwendet. Das Ergebnis ist statistisch signifikant ($t(1169.05) = -3.67$, $p < .001$, $d = 0.21$). Frauen wurden ca. eine Woche länger in der Klinik behandelt als Männer.

3.1.3 Beschreibung des Patientenkollektivs mit Mono- und Kombinationstherapie

Tabelle 3 zeigt die Geschlechterverteilung, das Durchschnittsalter, die durchschnittliche Aufenthaltsdauer, den Anteil stationärer bzw. tagesklinischer Therapie sowie den Anteil der kodierten Diagnosen (F32.2 bzw. F33.2) in Mono- und Kombinationstherapie.

Tabelle 3

Kenndaten zur Beschreibung des Patientenkollektivs mit Mono- und Kombinationstherapie

Merkmal	Monotherapie	Kombinationstherapie
Fälle	897	277
Männeranteil	44,7%	39,7%
Frauenanteil	55,3%	60,3%
mittlere Aufenthaltsdauer	$M = 34,03$ Tage $SD = 32,45$	$M = 40,61$ Tage $SD = 36,36$
Durchschnittsalter	41,99 Jahre $SD = 12,13$	46,30 Jahre $SD = 11,37$
Altersmedian	44,00 Jahre	50,00 Jahre
Stationäre Therapie	74,2%	68,6%
Tagesklinische Therapie	25,8%	31,4%
Diagnose F32.2	49,7%	44%
Diagnose F33.2	50,3%	56%

M = Mittelwert, SD = *standard deviation*.

3.2 Vergleich zwischen Mono- und Kombinationstherapie

Im Folgenden werden die verordneten Antidepressivagruppen und -wirkstoffe in Mono- und Kombinationstherapie dargestellt und verglichen.

Es soll ermittelt werden, ob es bezüglich Aufenthaltsdauer, Geschlechter- und Altersverteilung Unterschiede zwischen den beiden Therapiegruppen gab.

Wir beschränken uns in den folgenden Auswertungen ausschließlich auf die Auswertung der Kombinationen aus zwei Antidepressiva, die Dreierkombinationen werden nicht in die Auswertungen einbezogen.

3.2.1 Unterschiede in der Verordnung von Antidepressivagruppen

Tabelle 4 zeigt die in Mono- und Kombinationstherapie verordneten Anteile der verschiedenen Antidepressivagruppen. In der Kombinationstherapie werden jeweils beide verordneten Gruppen in diese Auswertung einbezogen, sodass sich für die Berechnung des Chi-Quadrat-Tests eine Fallzahl von 544 ergibt.

Die Anteile der einzelnen Antidepressivagruppen in Mono- und Kombinationstherapie werden gegeneinander getestet (z.B. die Anzahl der MAO-Inhibitoren in der Monotherapie gegen die Anzahl der MAO-Inhibitoren in der Kombinationstherapie). Ergibt sich bei dieser Einzeltestung ein signifikanter Unterschied, wird diese signifikante Abweichung in der Tabelle mit dem Buchstaben b in der Kombinationstherapiegruppe dargestellt. Ergibt sich ein nicht signifikanter Unterschied, wird der Buchstabe a angegeben. Anschließend erfolgt ein Chi-Quadrat-Test über die gesamten Antidepressivagruppenverordnungen in Mono- und Kombinationstherapiegruppe.

Tabelle 4

Anteile verordneter Antidepressivagruppen in Mono- und Kombinationstherapie

Antidepressiva- gruppen		Monotherapie	Kombinationstherapie	Gesamt
MAO-Inhibitoren	Anzahl	12 _a	7 _a	19
	%	1,3	1,3	1,3
SSNRI	Anzahl	197 _a	118 _a	315
	%	22,0	21,3	21,7
SSRI	Anzahl	237 _a	139 _a	376
	%	26,4	25,1	25,9
Sonstige	Anzahl	103 _a	75 _a	178
	%	11,5	13,5	12,3
Trizyklika und Tetrazyklika	Anzahl	348 _a	215 _a	563
	%	38,8	38,8	38,8
Gesamt	Anzahl	897	554	1451
	%	100	100	100

Für den Einzelvergleich der Anteile der jeweiligen Antidepressivagruppen in Mono- und Kombinationstherapie mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests bedeuten die Buchstaben a bzw. b: a = $p > .05$, b = $p < .05$.

Fazit: $X^2(4) = 1.50$, $p = .827$, Cramer-V = 0.03. Die Anteile der in Mono- und Kombinationstherapiegruppe verordneten Antidepressivagruppen unterscheiden sich nicht signifikant voneinander.

3.2.2 Unterschiede in der Verordnung von Wirkstoffen

Tabelle 5 zeigt die in Mono- und Kombinationstherapie verordneten Wirkstoffe. Wie auch bei den Antidepressivagruppen werden in der Kombinationstherapiegruppe jeweils beide verordneten Wirkstoffe einbezogen, sodass sich für die Berechnung des Chi-Quadrat-Tests eine Fallzahl von 544 ergibt.

Wie auch in Tabelle 4 werden die Anteile der einzelnen Wirkstoffe in beiden Gruppen gegeneinander getestet (z.B. die Anzahl von Agomelatin in der Monotherapie gegen die Anzahl von Agomelatin in der Kombinationstherapie). Ergibt sich bei dieser Einzeltestung ein signifikanter Unterschied, wird diese

signifikante Abweichung in der Tabelle mit dem Buchstaben b in der Kombinationstherapiegruppe dargestellt. Ergibt sich ein nicht signifikanter Unterschied, wird der Buchstabe a angegeben.

Anschließend wird ein Chi-Quadrat-Test über die gesamten Wirkstoffverordnungen in Mono- und Kombinationstherapie erfolgen.

Tabelle 5

Anteile verordneter Wirkstoffe in Mono- und Kombinationstherapie

Wirkstoffe		Monotherapie	Kombinationstherapie	Gesamt
Agomelatin	Anzahl	99 _a	65 _a	164
	%	11,0	11,7	11,3
Amitriptylin	Anzahl	45 _a	70 _b	115
	%	5,0	12,6	7,9
Bupropion	Anzahl	10 _a	7 _a	17
	%	1,1	1,3	1,2
Citalopram	Anzahl	78 _a	41 _a	119
	%	8,7	7,4	8,2
Clomipramin	Anzahl	8 _a	1 _a	9
	%	0,9	0,2	6
Doxepin	Anzahl	14 _a	3 _a	17
	%	1,6	0,5	1,2
Duloxetin	Anzahl	85 _a	53 _a	138
	%	9,5	9,6	9,5
Escitalopram	Anzahl	71 _a	48 _a	119
	%	7,9	8,7	8,2
Fluoxetin	Anzahl	30 _a	7 _a	37
	%	3,3	1,3	2,5
Fluvoxamin	Anzahl	1 _a	1 _a	2
	%	0,1	0,2	0,1
Maprotilin	Anzahl	3 _a	0 _a	3
	%	0,3	0,0	0,2
Mirtazapin	Anzahl	221 _a	92 _b	313
	%	24,6	16,6	21,6
Moclobemid	Anzahl	10 _a	2 _a	12
	%	1,1	0,4	0,8
Nortriptylin	Anzahl	2 _a	9 _b	11
	%	0,2	1,6	0,8

Fortsetzung Tabelle 5

Wirkstoffe		Monotherapie	Kombinationstherapie	Gesamt
Paroxetin	Anzahl	21 _a	18 _a	39
	%	2,3	3,2	2,7
Sertralin	Anzahl	36 _a	24 _a	60
	%	4,0	4,3	4,1
Tranlycypromin	Anzahl	2 _a	5 _a	7
	%	0,2	0,9	0,5
Trazodon	Anzahl	0 _a	3 _b	3
	%	0,0	0,5	0,2
Trimipramin	Anzahl	55 _a	40 _a	95
	%	6,1	7,2	6,5
Venlafaxin	Anzahl	106 _a	65 _a	171
	%	11,8	11,7	11,8
Gesamt	Anzahl	897	554	1451
	%	100	100	100

Für den Einzelvergleich der Anteile der jeweiligen Wirkstoffe in Mono- und Kombinationstherapie mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests bedeuten die Buchstaben a bzw. b: a = $p > .05$, b = $p < .05$.

Fazit: $X^2(19) = 71.21$, $p < .001$, Cramer-V = 0.22. Die Wirkstoffverordnung in Mono- und Kombinationstherapie unterscheidet sich signifikant voneinander. Signifikante Unterschiede liegen in den einzelnen Verordnungen von Amitriptylin, Mirtazapin, Nortriptylin und Trazodon.

3.2.3 Geschlechtsunterschiede

Tabelle 6 zeigt die Männer- und Frauenanteile in Mono- und Kombinationstherapie. Ein möglicher Unterschied in der Geschlechterverteilung zwischen Mono- und Kombinationstherapiegruppe wird mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests untersucht.

Tabelle 6

Darstellung der Geschlechterverteilung in Mono- und Kombinationstherapie

Geschlecht		Monotherapie	Kombinationstherapie	Gesamt
Frauen	Anzahl	496 _a	167 _a	663
	%	55,3	60,3	56,5
Männer	Anzahl	401 _a	110 _a	511
	%	44,7	39,7	43,5
Gesamt	Anzahl	897	277	1174
	%	100,0	100,0	100,0

Für den Vergleich des Männer- und Frauenanteils in Mono- und Kombinationstherapie mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests bedeuten die Buchstaben a bzw. b: a = $p > .05$, b = $p < .05$.

Fazit: $X^2(1) = 2.15$, $p = .143$, Cramer-V = 0.04. In beiden Therapiegruppen wurden mehr Frauen als Männer behandelt, es zeigen sich aber keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Geschlechterverteilung.

3.2.4 Altersunterschiede

Das Durchschnittsalter in der Monotherapie lag bei 41,99 Jahren ($SD = 12,13$), in der Kombinationstherapie bei 46,30 Jahren ($SD = 11,37$).

Zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Durchschnittsalter und Therapiemodus wird der t-Test verwendet. Das Ergebnis ist statistisch signifikant ($t(458.72) = -5.42$, $p < .001$, $d = 0.37$).

Die Behandlungsfälle, die eine Kombinationstherapie erhielten, waren durchschnittlich circa vier Jahre älter als die Behandlungsfälle, die eine Monotherapie erhielten.

3.2.5 Unterschiede in der Aufenthaltsdauer

Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer in der Monotherapiegruppe lag bei 34,03 Tagen ($SD = 32,45$), die durchschnittliche Aufenthaltsdauer in der Kombinationstherapie lag bei 40,61 Tagen ($SD = 36,36$).

Um zu prüfen, ob ein Zusammenhang zwischen Aufenthaltsdauer und Therapiemodus besteht, wird der t-Test verwendet. Das Ergebnis ist statistisch signifikant ($t(420.49) = -2.70, p = .007, d = 0.19$).

Die Behandlungsfälle, die eine Zweierkombination erhielten, wurden ca. 7 Tage länger in der Klinik behandelt als diejenigen, die eine Monotherapie bekamen.

3.3 Verordnete Kombinationen

Im Folgenden werden die verordneten Kombinationen aus Antidepressivagruppen und -wirkstoffen dargestellt.

3.3.1 Kombination der Antidepressivagruppen

Tabelle 7 und Abbildung 1 zeigen die miteinander kombinierten Antidepressivagruppen. Für die Tri- und Tetrazyklika wird TZA als Abkürzung verwendet.

Tabelle 7

Darstellung der insgesamt verordneten Antidepressivagruppenkombinationen

	MAO-Inhibitor	Serotonin-/Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer	Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer	Sonstige	Trizyklika und Tetracyklika	Gesamt
MAO-Inhibitor	0	1	0	0	6	7
Serotonin-/Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer		0	10	26	81	117
Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer			0	39	90	129
Sonstige				2	6	8
Trizyklika und Tetracyklika					16	16
Gesamt	0	1	10	67	199	277

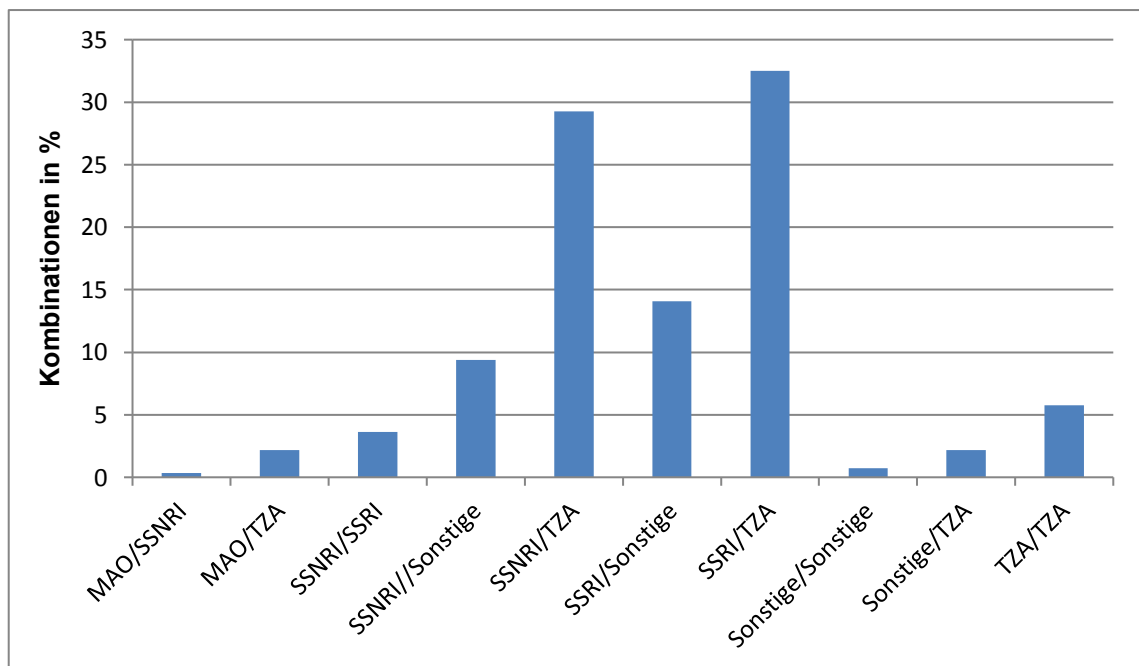


Abbildung 1. Insgesamt verordnete Antidepressivagruppenkombinationen (N = 277).

3.3.2 Kombination der Wirkstoffe

Tabelle 8 und Abbildung 2 zeigen die verschriebenen Wirkstoffkombinationen.

Tabelle 8

Darstellung der insgesamt verordneten Wirkstoffkombinationen

	Agomelatin	Amitriptylin	Bupropion	Citalopram	Clomipramin	Doxepin	Duloxetin	Escitalopram	Fluoxetin	Fluvoxamin	Mirtazapin	Moclobemid	Nortriptylin	Paroxetin	Sertralin	Tranlycypromin	Trazodon	Trimipramin	Venlafaxin	Gesamt	
Agomelatin	0																				0
Amitriptylin	0	0																			0
Bupropion	2	0	0																		2
Citalopram	12	7	0	0																	19
Clomipramin	0	0	0	0	0																0
Doxepin	0	0	0	0	0	0															0
Duloxetin	11	20	0	1	0	0	0														32
Escitalopram	12	13	0	0	0	0	2	0													27
Fluoxetin	0	1	0	0	0	0	2	0	0												3
Fluvoxamin	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0											0
Mirtazapin	3	0	0	14	1	3	11	7	3	0	0										42
Moclobemid	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0									0
Nortriptylin	0	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0								9
Paroxetin	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	15	0	0	0							17
Sertralin	12	2	1	0	0	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0						21
Tranlycypromin	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0					5
Trazodon	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				2
Trimipramin	3	1	0	3	0	0	4	14	1	1	2	1	0	1	2	0	0	0			33
Venlafaxin	8	12	4	4	0	0	0	0	0	0	27	1	0	0	1	0	1	7	0		65
Gesamt	65	70	5	22	1	3	21	21	4	1	50	2	0	1	3	0	1	7	0		277

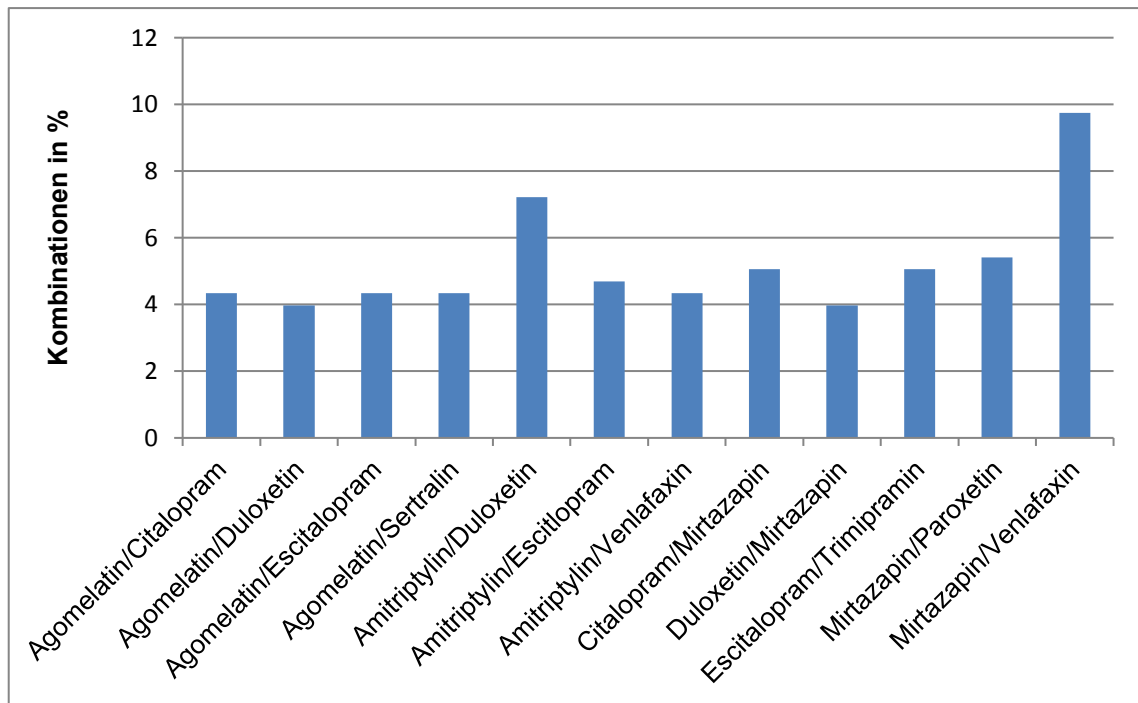


Abbildung 2. Übersicht der häufigsten Wirkstoffkombinationen (N = 277).

3.4 Gruppen- und Wirkstoffkombinationen bei Männern und Frauen

Im Folgenden werden zunächst die in Kombination verordneten Gruppen und Wirkstoffe bei Männern und Frauen tabellarisch dargestellt und Unterschiede mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests untersucht.

Anschließend werden die verordneten Kombinationen aus Gruppen und Wirkstoffen in Kreuztabellen dargestellt und ebenfalls statistisch untersucht.

Dann wird ein Vergleich der durchschnittlichen Aufenthaltsdauer zwischen Männern und Frauen innerhalb der Kombinationstherapie erfolgen.

3.4.1 Vergleich der Gruppen und Wirkstoffe zwischen Männern und Frauen

Tabelle 9 zeigt den Anteil der verschriebenen Antidepressivagruppen bei Männern und Frauen. Beide in Kombination verschriebenen Gruppen werden miteinbezogen, sodass sich für die Männer für die Berechnung des Chi-Quadrat-Tests eine Fallzahl von 220 ergibt, für die Frauen eine Fallzahl

von 334. Die Anteile der einzelnen Antidepressivagruppen werden gegeneinander getestet (z.B. die Anzahl der MAO-Inhibitoren Männern gegen die Anzahl der MAO-Inhibitoren bei Frauen). Ergibt sich bei diesen Einzeltestungen ein signifikanter Unterschied, wird dieser bei Frauen mit dem Buchstaben b gekennzeichnet, ein nicht signifikanter Unterschied wird mit dem Buchstaben a angegeben. Dieses Prinzip gilt auch für die folgenden Tabellen 10, 13 und 16.

Tabelle 9

Anteil der in Kombination verschriebenen Antidepressivagruppen bei Männern und Frauen

Antidepressiva- gruppen		Männer	Frauen	Gesamt
MAO-Inhibitoren	Anzahl	3 _a	4 _a	7
	%	1,4	1,2	1,3
SSNRI	Anzahl	48 _a	70 _a	118
	%	21,8	21,0	21,3
SSRI	Anzahl	53 _a	86 _a	139
	%	24,1	25,7	25,1
Sonstige	Anzahl	28 _a	47 _a	75
	%	12,7	14,1	13,5
Trizyklika und Tetrazyklika	Anzahl	88 _a	127 _a	215
	%	40	38,0	38,8
Gesamt	Anzahl	220	334	554
	%	100	100	100

Für den Vergleich der Anteile der einzelnen Antidepressivagruppen bei Männern und Frauen mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests bedeuten die Buchstaben a bzw. b: a = $p > .05$, b = $p < .05$.

Fazit: $X^2(4) = 0.53$, $p = .970$, Cramer-V = 0.03. Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson zeigt einen nicht signifikanten Zusammenhang zwischen Geschlecht und verordneter Antidepressivagruppe.

Tabelle 10 zeigt den Anteil der in Kombination verschriebenen Wirkstoffe bei Männern und Frauen. Es werden jeweils beide in Kombination verschriebenen Wirkstoffe miteinbezogen.

Tabelle 10

Anteil der in Kombination verordneten Wirkstoffe bei Männern und Frauen

Wirkstoffe		Männer	Frauen	Gesamt
Agomelatin	Anzahl	26 _a	39 _a	65
	%	11,8	11,7	11,7
Amitriptylin	Anzahl	25 _a	45 _a	70
	%	11,4	13,5	12,6
Bupropion	Anzahl	2 _a	5 _a	7
	%	0,9	1,5	1,3
Citalopram	Anzahl	13 _a	28 _a	41
	%	5,9	8,4	7,4
Clomipramin	Anzahl	1 _a	0 _a	1
	%	0,5	0,0	0,2
Doxepin	Anzahl	3 _a	0 _a	3
	%	1,4	0,0	0,5
Duloxetin	Anzahl	20 _a	33 _a	53
	%	9,1	9,9	9,6
Escitalopram	Anzahl	19 _a	29 _a	48
	%	8,6	8,7	8,7
Fluoxetin	Anzahl	3 _a	4 _a	7
	%	1,4	1,2	1,3
Fluvoxamin	Anzahl	0 _a	1 _a	1
	%	0,0	0,3	0,2
Mirtazapin	Anzahl	37 _a	55 _a	92
	%	16,8	16,5	16,6
Moclobemid	Anzahl	1 _a	1 _a	2
	%	0,5	0,3	0,4
Nortriptylin	Anzahl	3 _a	6 _a	9
	%	1,4	1,8	1,6
Paroxetin	Anzahl	5 _a	13 _a	18
	%	2,3	3,9	3,2
Sertralin	Anzahl	13 _a	11 _a	24
	%	5,9	3,3	4,3
Tranlycypromin	Anzahl	2 _a	3 _a	5
	%	0,9	0,9	0,9
Trazodon	Anzahl	0 _a	3 _a	3
	%	0,0	0,9	0,5
Trimipramin	Anzahl	19 _a	22 _a	40
	%	8,6	6,5	7,2
Venlafaxin	Anzahl	28 _a	36 _a	65
	%	12,7	10,7	11,7
Gesamt	Anzahl	220	334	554
	%	100	100	100

Für den Vergleich der Anteile der einzelnen Wirkstoffe bei Männern und Frauen mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests bedeuten die Buchstaben a bzw b: a = $p > .05$, b = $p < .05$.

Fazit: $X^2(18) = 15.49$, $p = .628$, Cramer-V = 0.17. Es besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen Geschlecht und verordnetem Wirkstoff.

3.4.2 Gruppenkombinationen bei Männern

Tabelle 11 zeigt die miteinander kombinierten Antidepressivagruppen bei Männern.

Tabelle 11

Gruppenkombinationen bei Männern

	MAO-Inhibitor	Serotonin-/Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer	Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer	Sonstige	Trizyklika und Tetracyklika	Gesamt
MAO-Inhibitor	0	0	0	0	3	3
Serotonin-/Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer		0	4	9	35	48
Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer			0	16	33	49
Sonstige				1	1	2
Trizyklika und Tetracyklika					8	8
Gesamt	0	0	4	26	80	110

3.4.3 Gruppenkombinationen bei Frauen

Tabelle 12 zeigt die miteinander kombinierten Gruppen bei Frauen.

Tabelle 12

Gruppenkombinationen bei Frauen

	MAO-Inhibitor	Serotonin-/Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer	Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer	Sonstige	Trizyklika und Tetrazyklika	Gesamt
MAO-Inhibitor	0	1	0	0	3	4
Serotonin-/Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer		0	6	17	46	69
Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer			0	23	57	80
Sonstige				1	5	6
Trizyklika und Tetrazyklika					8	8
Gesamt	0	1	6	41	119	167

Zur besseren Übersicht sind die verordneten Gruppenkombinationen bei Männern und Frauen in Abbildung 3 in % dargestellt, außerdem zeigt Tabelle 13 die Gruppenkombinationen bei Männern und Frauen als Grundlage zur Berechnung des Chi-Quadrat-Tests.

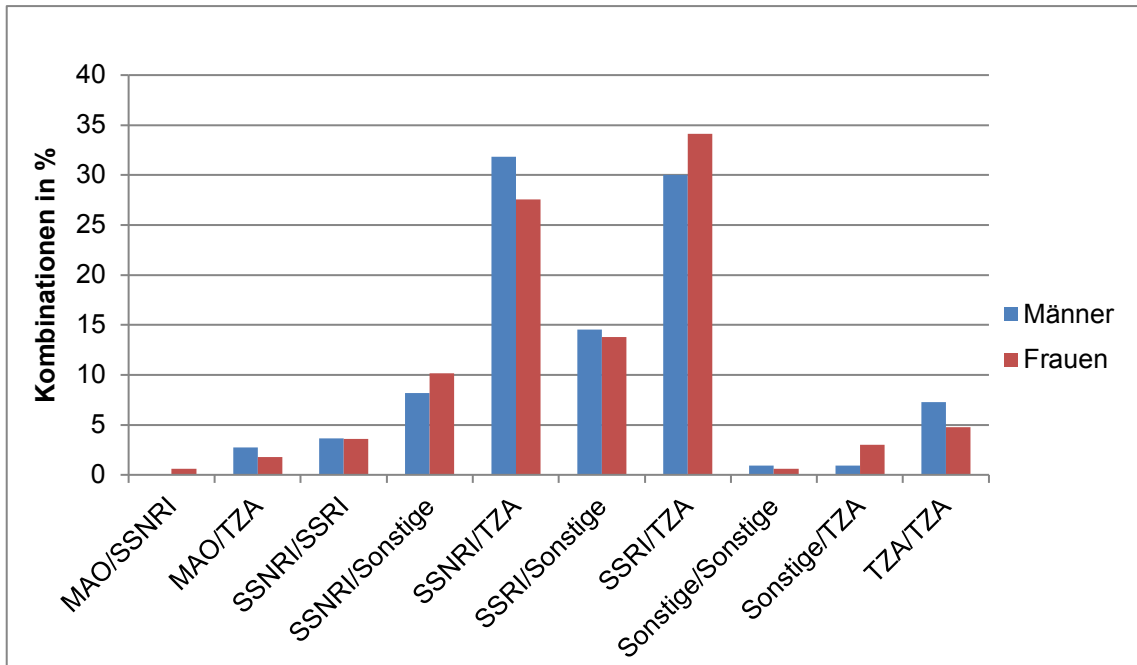


Abbildung 3. Antidepressivagruppenkombinationen bei Männern und Frauen in % (N = 277).

Tabelle 13

Gruppenkombinationen bei Männern und Frauen in % und absolut

Gruppenkombination		Männer	Frauen	Gesamt
MAO/SSNRI	Anzahl	0 _a	1 _a	1
	%	0,0	0,6	0,4
MAO/Tri- u. Tetrazyklika	Anzahl	3 _a	3 _a	6
	%	2,7	1,8	2,2
Sonstige/Sonstige	Anzahl	1 _a	1 _a	2
	%	0,9	0,6	0,7
Sonstige/Tri- u. Tetrazyklika	Anzahl	1 _a	5 _a	6
	%	0,9	3,0	2,2
SSNRI/Sonstige	Anzahl	9 _a	17 _a	26
	%	8,2	10,2	9,4
SSNRI/SSRI	Anzahl	4 _a	6 _a	10
	%	3,6	3,6	3,6
SSNRI/Tri- u. Tetrazyklika	Anzahl	35 _a	46 _a	81
	%	31,8	27,5	29,2
SSRI/Sonstige	Anzahl	16 _a	23 _a	39
	%	14,5	13,8	14,1
SSRI/Tri- u. Tetrazyklika	Anzahl	33 _a	57 _a	90
	%	30,0	34,1	32,5
Tri-u. Tetrazyklika/ Tri- u. Tetrazyklika	Anzahl	8 _a	8 _a	16
	%	7,3	4,8	5,8
Gesamt	Anzahl	110	167	277
	%	100,0	100,0	100,0

Für den Vergleich der Anteile der einzelnen Antidepressivgruppenkombinationen bei Männern und Frauen mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests bedeuten die Buchstaben a bzw. b: a = $p > .05$, b = $p < .05$.

Fazit: $X^2(9) = 4.12$, $p = .903$, Cramer-V = 0.12. Das Geschlecht und die verordnete Kombination aus Antidepressivgruppen zeigen keinen statistisch signifikanten Zusammenhang.

3.4.4 Wirkstoffkombinationen bei Männern

Tabelle 14 zeigt die verordneten Wirkstoffkombinationen bei Männern.

Tabelle 14

Wirkstoffkombinationen bei Männern

	Agomelatin	Amitriptylin	Bupropion	Citalopram	Clomipramin	Doxepin	Duloxetin	Escitalopram	Fluoxetin	Mirtazapin	Moclobemid	Nortriptylin	Paroxetin	Sertralin	Tranlycypromin	Trimipramin	Venlafaxin	Gesamt
Agomelatin	0	0	1	2	0	0	3	7	0	1	0	0	1	6	0	0	5	26
Amitriptylin		0	0	1	0	0	7	4	0	0	0	3	0	2	2	0	6	25
Bupropion			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Citalopram				0	0	0	1	0	0	6	0	0	0	0	0	2	1	10
Clomipramin					0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
Doxepin						0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	3
Duloxetin							0	0	2	3	0	0	0	0	0	4	0	9
Escitalopram								0	0	3	0	0	0	0	0	5	0	8
Fluoxetin									0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
Mirtazapin										0	0	0	4	3	0	1	11	19
Moclobemid											0	0	0	0	0	1	0	1
Nortriptylin												0	0	0	0	0	0	0
Paroxetin													0	0	0	0	0	0
Sertralin														0	0	2	0	2
Tranlycypromin															0	0	0	0
Trimipramin																0	4	4
Venlafaxin																	0	0
Gesamt	0	0	1	3	0	0	11	11	2	18	0	3	5	11	2	15	28	110

3.4.5 Wirkstoffkombinationen bei Frauen

Tabelle 15 zeigt die verordneten Wirkstoffkombinationen bei Frauen.

Tabelle 15

Wirkstoffkombinationen bei Frauen

	Agomelatin	Amitriptylin	Bupropion	Citalopram	Duloxetin	Escitalopram	Fluoxetin	Fluvoxamin	Mirtazapin	Moclobemid	Nortriptylin	Paroxetin	Sertralin	Tranlycypromin	Trazodon	Trimipramin	Venlafaxin	Gesamt
Agomelatin	0	0	1	10	8	5	0	0	2	0	0	1	6	0	0	3	3	39
Amitriptylin		0	0	6	13	9	1	0	0	0	6	0	0	3	0	1	6	45
Bupropion			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	3	4
Citalopram				0	0	0	0	0	8	0	0	0	0	0	0	1	3	12
Duloxetin					0	2	0	0	8	0	0	0	0	0	2	0	0	12
Escitalopram						0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	9	0	13
Fluoxetin							0	0	2	0	0	0	0	0	0	1	0	3
Fluvoxamin								0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
Mirtazapin									0	0	0	11	3	0	0	1	16	31
Moclobemid										0	0	0	0	0	0	0	1	1
Nortriptylin											0	0	0	0	0	0	0	0
Paroxetin												0	0	0	0	1	0	1
Sertralin													0	0	0	1	0	1
Tranlycypromin														0	0	0	0	0
Trazodon															0	0	1	1
Trimipramin																0	3	3
Venlafaxin																	0	0
Gesamt	0	0	1	16	21	16	1	0	24	0	6	12	10	3	2	19	36	167

Tabelle 16 zeigt die verordneten Wirkstoffkombinationen bei Männern und Frauen als Grundlage für die Berechnung des Chi-Quadrat-Tests. Es werden nur die Kombinationen in die statistische Auswertung einbezogen, die mindestens einmal bei Männern oder Frauen vorkam.

Tabelle 16

Verordnete Wirkstoffkombinationen bei Männern und Frauen in % und absolut

Wirkstoffkombination		Männer	Frauen	Gesamt
Agomelatin/Bupropion	Anzahl	1 _a	1 _a	2
	%	0,9	0,6	0,7
Agomelatin/Citalopram	Anzahl	2 _a	10 _a	12
	%	1,8	6,0	4,3
Agomelatin/Duloxetin	Anzahl	3 _a	8 _a	11
	%	2,7	4,8	4,0
Agomelatin/Escitalopram	Anzahl	7 _a	5 _a	12
	%	6,4	3,0	4,3
Agomelatin/Mirtazapin	Anzahl	1 _a	2 _a	3
	%	0,9	1,2	1,1
Agomelatin/Paroxetin	Anzahl	1 _a	1 _a	2
	%	0,9	0,6	0,7
Agomelatin/Sertralin	Anzahl	6 _a	6 _a	12
	%	5,5	3,6	4,3
Agomelatin/Trimipramin	Anzahl	0 _a	3 _a	3
	%	0,0	1,8	1,1
Agomelatin/Venlafaxin	Anzahl	5 _a	3 _a	8
	%	4,5	1,8	2,9
Amitriptylin/Citalopram	Anzahl	1 _a	6 _a	7
	%	0,9	3,6	2,5
Amitriptylin/Duloxetin	Anzahl	7 _a	13 _a	20
	%	6,4	7,8	7,2
Amitriptylin/Escitalopram	Anzahl	4 _a	9 _a	13
	%	3,6	5,4	4,7
Amitriptylin/Fluoxetin	Anzahl	0 _a	1 _a	1
	%	0,0	0,6	0,4
Amitriptylin/Nortriptylin	Anzahl	3 _a	6 _a	9
	%	2,7	3,6	3,2
Amitriptylin/Sertralin	Anzahl	2 _a	0 _a	2
	%	1,8	0,0	0,7
Amitriptylin/Tranlycypromin	Anzahl	2 _a	3 _a	5
	%	1,8	1,8	1,8
Amitriptylin/Trimipramin	Anzahl	0 _a	1 _a	1
	%	0,0	0,6	0,4
Amitriptylin/Venlafaxin	Anzahl	6 _a	6 _a	12
	%	5,5	3,6	4,3
Bupropion/Sertralin	Anzahl	0 _a	1 _a	1
	%	0,0	0,6	0,4
Bupropion/Venlafaxin	Anzahl	1 _a	3 _a	4
	%	0,9	1,8	1,4

Fortsetzung Tabelle 16

Wirkstoffkombination		Männer	Frauen	Gesamt
Citalopram/Duloxetin	Anzahl	1 _a	0 _a	1
	%	0,9	0,0	0,4
Citalopram/Mirtazapin	Anzahl	6 _a	8 _a	14
	%	5,5	4,8	5,1
Citalopram/Trimipramin	Anzahl	2 _a	1 _a	3
	%	1,8	0,6	1,1
Citalopram/Venlafaxin	Anzahl	1 _a	3 _a	4
	%	0,9	1,8	1,4
Clomipramin/Mirtazapin	Anzahl	1 _a	0 _a	1
	%	0,9	0,0	0,4
Doxepin/Mirtazapin	Anzahl	3 _a	0 _b	3
	%	2,7	0,0	1,1
Duloxetin/Escitalopram	Anzahl	0 _a	2 _a	2
	%	0,0	1,2	0,7
Duloxetin/Fluoxetin	Anzahl	2 _a	0 _a	2
	%	1,8	0,0	0,7
Duloxetin/Mirtazapin	Anzahl	3 _a	8 _a	11
	%	2,7	4,8	4,0
Duloxetin/Trazodon	Anzahl	0 _a	2 _a	2
	%	0,0	1,2	0,7
Duloxetin/Trimipramin	Anzahl	4 _a	0 _b	4
	%	3,6	0,0	1,4
Escitalopram/Mirtazapin	Anzahl	3 _a	4 _a	7
	%	2,7	2,4	2,5
Escitalopram/Trimipramin	Anzahl	5 _a	9 _a	14
	%	4,5	5,4	5,1
Fluoxetin/Mirtazapin	Anzahl	1 _a	2 _a	3
	%	0,9	1,2	1,1
Fluoxetin/Trimipramin	Anzahl	0 _a	1 _a	1
	%	0,0	0,6	0,4
Fluvoxamin/Trimipramin	Anzahl	0 _a	1 _a	1
	%	0,0	0,6	0,4
Mirtazapin/Paroxetin	Anzahl	4 _a	11 _a	15
	%	3,6	6,6	5,4
Mirtazapin/Sertralin	Anzahl	3 _a	3 _a	6
	%	2,7	1,8	2,2
Mirtazapin/Trimipramin	Anzahl	1 _a	1 _a	2
	%	0,9	0,6	0,7
Mirtazapin/Venlafaxin	Anzahl	11 _a	16 _a	27
	%	10,0	9,6	9,7

Fortsetzung Tabelle 16

Wirkstoffkombination		Männer	Frauen	Gesamt
Moclobemid/Trimipramin	Anzahl	1 _a	0 _a	1
	%	0,9	0,0	0,4
Moclobemid/Venlafaxin	Anzahl	0 _a	1 _a	1
	%	0,0	0,6	0,4
Paroxetin/Trimipramin	Anzahl	0 _a	1 _a	1
	%	0,0	0,6	0,4
Sertralin/Trimipramin	Anzahl	2 _a	1 _a	3
	%	1,8	0,6	1,1
Trazodon/Venlafaxin	Anzahl	0 _a	1 _a	1
	%	0,0	0,6	0,4
Trimipramin/Venlafaxin	Anzahl	4 _a	3 _a	7
	%	3,6	1,8	2,5
Gesamt	Anzahl	110	167	277
	%	100	100	100,0

Für den Vergleich der Anteile der einzelnen Wirkstoffkombinationen bei Männern und Frauen mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests bedeuten die Buchstaben a bzw. b: a = $p > .05$, b = $p < .05$.

Fazit: $X^2(45) = 47.74$, $p = .362$, Cramer-V = 0.42. Das Ergebnis zeigt insgesamt einen nicht signifikanten Zusammenhang zwischen Geschlecht und verordneter Wirkstoffkombination. Bei den Einzeltestungen ergeben sich jedoch für die Kombinationen aus Doxepin und Mirtazapin sowie Duloxetin und Trimipramin statistisch signifikante Unterschiede zwischen Männern und Frauen.

3.4.6 Unterschiede der Aufenthaltsdauer zwischen Männern und Frauen

Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer bei Männern, die eine Zweierkombination erhielten, lag bei 32,18 Tagen ($SD = 27,48$), die der Frauen mit Zweierkombination bei 46,16 Tagen ($SD = 40,30$).

Für die Untersuchung des statistischen Zusammenhangs zwischen Aufenthaltsdauer und Geschlecht innerhalb der Kombinationstherapiegruppe wird der t-Test angewendet. Er zeigt ein signifikantes Ergebnis ($t(274.65) = -3.43$, $p < .001$, $d = 0.42$).

Frauen, die eine Kombinationstherapie erhielten, wurden ca. 14 Tage länger in der Klinik behandelt als Männer, die eine Kombinationstherapie erhielten.

3.5 Gruppen- und Wirkstoffkombinationen in verschiedenen Altersklassen

Im Folgenden wird eine Einteilung der Behandlungsfälle, in denen eine Kombinationstherapie verschrieben wurde, in verschiedene Altersklassen erfolgen. Anschließend werden die in den verschiedenen Altersklassen in Kombination verordneten Gruppen und Wirkstoffe tabellarisch dargestellt und mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests verglichen. Die in den jeweiligen Altersklassen verordneten Gruppen- und Wirkstoffkombinationen werden in Kreuztabellen dargestellt.

3.5.1 Einteilung nach Altersklassen

Die Behandlungsfälle werden in fünf verschiedene Altersklassen eingeteilt.

Tabelle 17 zeigt, wie viele Fälle den jeweiligen Klassen zugeordnet werden konnten.

Tabelle 17

Anzahl der Behandlungsfälle mit Zweierkombination pro Altersklasse

Altersklasse	Häufigkeit	Prozent
18-29	32	11,6
30-39	43	15,5
40-49	63	22,7
50-59	114	41,2
60-65	25	9,0
Gesamt	277	100

3.5.2 Anteile der Gruppen in verschiedenen Altersklassen

Tabelle 18 zeigt den Anteil der verschriebenen Antidepressivagruppen in den verschiedenen Altersklassen. Für die Einzeltestungen (z.B. die Anzahl der MAO-Inhibitoren in den verschiedenen Altersklassen) kennzeichnen jeweils voneinander abweichende Buchstaben bzw. Buchstabenkombinationen (a,b)

signifikante Unterschiede zwischen den Altersklassen. Ziffern mit den jeweils gleichen Buchstaben/-kombinationen unterscheiden sich nicht signifikant voneinander. Dies gilt auch für die folgenden Tabellen 19 und 25.

Tabelle 18

Anteile der Antidepressivagruppen in den verschiedenen Altersklassen in %

Gruppe		Altersklassen					Gesamt
		18-29	30-39	40-49	50-59	60-65	
MAO-Inhibitor	Anzahl	0 _a	0 _a	2 _a	3 _a	2 _a	7
	%	0,0	0,0	1,6	1,3	4,0	1,3
SSNRI	Anzahl	16 _a	17 _a	26 _a	49 _a	10 _a	118
	%	25,0	19,8	20,6	21,5	20,0	21,3
SSRI	Anzahl	16 _a	20 _a	33 _a	58 _a	12 _a	139
	%	25,0	23,3	26,2	25,4	24,0	25,1
Sonstige	Anzahl	9 _a	12 _a	19 _a	29 _a	6 _a	75
	%	14,1	14,0	15,1	12,7	12,0	13,5
Tri- und Tetrazyklika	Anzahl	23 _a	37 _a	46 _a	89 _a	20 _a	215
	%	35,9	43,0	36,5	39,0	40,0	38,3
Gesamt	Anzahl	64	86	126	228	50	554
	%	100	100	100	100	100	100

Für den Vergleich der Anteile der einzelnen Antidepressivagruppen in den verschiedenen Altersklassen mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests kennzeichnen die einzelnen Buchstaben a und b eine signifikante Abweichung ($p < .05$).

Fazit: $X^2(16) = 6.92$, $p = .975$, Cramer-V = 0.06. Um den Zusammenhang zwischen Altersklasse und verordneter Antidepressivagruppe zu untersuchen, wird der Chi-Quadrat-Test angewendet. Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson zeigt keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Altersklasse und verordneter Antidepressivagruppe.

3.5.3 Anteile der Wirkstoffe in verschiedenen Altersklassen

Die Tabelle 19 zeigt die Anteile der verschriebenen Wirkstoffe in den verschiedenen Altersklassen.

Tabelle 19

Anteile der verordneten Wirkstoffe in verschiedenen Altersklassen in %

Wirkstoff		Altersklassen					Gesamt
		18-29	30-39	40-49	50-59	60-65	
Agomelatin	Anzahl	7 _a	12 _a	15 _a	25 _a	6 _a	65
	%	10,9	14,0	11,9	11,0	12,0	11,7
Amitriptylin	Anzahl	7 _a	12 _a	13 _a	32 _a	6 _a	70
	%	10,9	14,0	10,3	14,0	12,0	12,6
Bupropion	Anzahl	2 _a	0 _a	1 _a	4 _a	0 _a	7
	%	3,1	0,0	0,8	1,8	0,0	1,3
Citalopram	Anzahl	6 _{a,b}	7 _{a,b}	5 _b	17 _{a,b}	6 _a	41
	%	9,4	8,1	4,0	7,5	12,0	7,4
Clomipramin	Anzahl	0 _{a,b}	0 _{a,b}	0 _{a,b}	0 _b	1 _a	1
	%	0,0	0,0	0,0	0,0	2,0	0,2
Doxepin	Anzahl	0 _a	1 _a	0 _a	2 _a	0 _a	3
	%	0,0	1,2	0,0	0,9	0,0	0,5
Duloxetin	Anzahl	7 _{a,b}	9 _{a,b}	7 _b	22 _{a,b}	8 _a	53
	%	10,9	10,5	5,6	9,6	16,0	9,6
Escitalopram	Anzahl	5 _a	11 _a	10 _a	20 _a	2 _a	48
	%	7,8	12,8	7,9	8,8	4,0	8,7
Fluoxetin	Anzahl	3 _a	0 _b	2 _{a,b}	2 _b	0 _{a,b}	7
	%	4,7	0,0	1,6	0,9	0,0	1,3
Fluvoxamin	Anzahl	0 _{a,b}	0 _{a,b}	0 _{a,b}	0 _b	1 _a	1
	%	0,0	0,0	0,0	0,0	2,0	0,2
Mirtazapin	Anzahl	7 _a	12 _a	22 _a	41 _a	10 _a	92
	%	10,9	14,0	17,5	18,0	20,0	16,6
Moclobemid	Anzahl	0 _a	0 _a	2 _a	0 _a	0 _a	2
	%	0,0	0,0	1,6	0,0	0,0	0,4
Nortriptylin	Anzahl	0 _a	3 _a	2 _a	4 _a	0 _a	9
	%	0,0	3,5	1,6	1,8	0,0	1,6
Paroxetin	Anzahl	0 _a	1 _a	11 _b	5 _a	1 _{a,b}	18
	%	0,0	1,2	8,7	2,2	2,0	3,2
Sertralin	Anzahl	2 _a	1 _a	5 _a	14 _a	2 _a	24
	%	3,1	1,2	4,0	6,1	4,0	4,3
Tranlycypromin	Anzahl	0 _{a,b}	0 _{a,b}	0 _b	3 _{a,b}	2 _a	5
	%	0,0	0,0	0,0	1,3	4,0	0,9
Trazodon	Anzahl	0 _{a,b}	0 _{a,b}	3 _b	0 _a	0 _{a,b}	3
	%	0,0	0,0	2,4	0,0	0,0	0,5
Trimipramin	Anzahl	9 _a	9 _a	9 _{a,b}	10 _b	3 _{a,b}	40
	%	14,1	10,5	7,1	4,4	6,0	7,2
Venlafaxin	Anzahl	9 _{a,b}	8 _{a,b}	19 _b	27 _{a,b}	2 _a	65
	%	14,1	9,3	15,1	11,8	4,0	11,7
Gesamt	Anzahl	64	86	126	228	50	554
	%	100	100	100	100	100	100

Für den Vergleich der Anteile der einzelnen Wirkstoffe in den verschiedenen Altersklassen mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests kennzeichnen die einzelnen Buchstaben a und b eine signifikante Abweichung ($p < .05$).

Fazit: $X^2(72) = 111.41$, $p = .002$, Cramer-V = 0.22. Um den Zusammenhang zwischen verschriebenem Wirkstoff und Altersklasse zu untersuchen, wird der Chi-Quadrat-Test nach Pearson angewendet. Das Ergebnis zeigt einen signifikanten Zusammenhang zwischen Altersklasse und verordnetem Wirkstoff. Signifikante Unterschiede liegen in den Verordnungen von Citalopram, Clomipramin, Duloxetin, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Tranylcypromin, Trazodon, Trimipramin und Venlafaxin.

3.5.4 Gruppenkombinationen in verschiedenen Altersklassen

Die folgenden Tabellen 20-24 sowie Abbildung 4 zeigen die verschriebenen Kombinationen aus Antidepressivagruppen in den verschiedenen Altersklassen. Als Grundlage für die Berechnung des Chi-Quadrat-Tests dient Tabelle 25, es wurden jeweils nur die Kombinationen in die Auswertung einbezogen, die mindestens in einer Altersklasse vorkamen.

Tabelle 20

Gruppenkombinationen in der Altersklasse 18 bis 29 Jahre

	Serotonin-/ Noradrenalin- Wiederaufnahme- Hemmer	Serotonin- Wiederaufnahme- Hemmer	Sonstige	Trizyklika und Tetrazyklika	Gesamt
Serotonin-/ Noradrenalin- Wiederaufnahme- Hemmer	0	2	3	11	16
Serotonin- Wiederaufnahme- Hemmer		0	3	11	14
Sonstige			1	1	2
Trizyklika und Tetrazyklika				0	0
Gesamt	0	2	7	23	32

Tabelle 21

Gruppenkombinationen in der Altersklasse 30 bis 39 Jahre

	Serotonin-/ Noradrenalin- Wiederaufnahme- Hemmer	Serotonin- Wiederaufnahme- Hemmer	Sonstige	Trizyklika und Tetrazyklika	Gesamt
Serotonin-/ Noradrenalin- Wiederaufnahme- Hemmer	0	1	3	13	17
Serotonin- Wiederaufnahme- Hemmer		0	6	13	19
Sonstige			0	3	3
Trizyklika und Tetrazyklika			0	4	4
Gesamt	0	1	9	33	43

Tabelle 22

Gruppenkombinationen in der Altersklasse 40 bis 49 Jahre

	MAO- Inhibitor	Serotonin-/ Noradrenalin- Wiederaufnahme- Hemmer	Serotonin- Wiederaufnahme- Hemmer	Sonstige	Trizyklika und Tetrazyklika	Gesamt
MAO-Inhibitor	0	1	0	0	1	2
Serotonin-/ Noradrenalin- Wiederaufnahme- Hemmer		0	0	9	16	25
Serotonin-Wieder- aufnahme- Hemmer			0	10	23	33
Sonstige				0	0	0
Trizyklika und Tetrazyklika					3	3
Gesamt	0	1	0	19	43	63

Tabelle 23

Gruppenkombinationen in der Altersklasse 50 bis 59 Jahre

	MAO-Inhibitor	Serotonin-/Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer	Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer	Sonstige	Trizyklika und Tetrazyklika	Gesamt
MAO-Inhibitor	0	0	0	0	3	3
Serotonin-/Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer		0	6	10	33	49
Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer			0	16	36	52
Sonstige				1	1	2
Trizyklika und Tetrazyklika					8	8
Gesamt	0	0	6	27	81	114

Tabelle 24

Gruppenkombinationen in der Altersklasse 60 bis 65 Jahre

	MAO-Inhibitor	Serotonin-/Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer	Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer	Sonstige	Trizyklika und Tetrazyklika	Gesamt
MAO-Inhibitor	0	0	0	0	2	2
Serotonin-/Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer		0	1	1	8	10
Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer			0	4	7	11
Sonstige				0	1	1
Trizyklika und Tetrazyklika					1	1
Gesamt	0	0	1	5	19	25

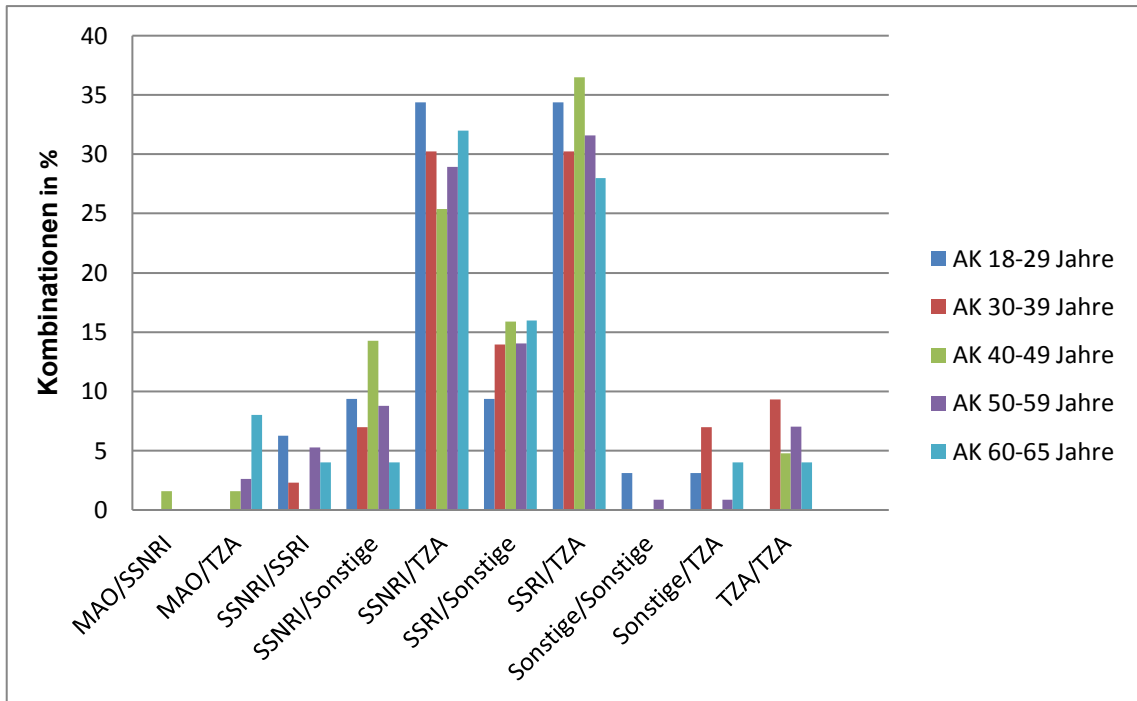


Abbildung 4. Gruppenkombinationen in den verschiedenen Altersklassen in % (N = 277).

Tabelle 25

Gruppenkombinationen in den verschiedenen Altersklassen absolut und in %

Kombination		Altersklassen					Gesamt
		18-29	30-39	40-49	50-59	60-65	
MAO/Tri- u.Tetrazyklika	Anzahl	0 _a	0 _a	1 _a	3 _a	2 _a	6
	%	0,0	0,0	1,6	2,6	8,0	2,2
SSNRI/SSRI	Anzahl	2 _a	1 _{a,b}	0 _b	6 _{a,b}	1 _{a,b}	10
	%	6,3	2,3	0,0	5,3	4,0	3,6
SSNRI/Sonstige	Anzahl	3 _a	3 _a	9 _a	10 _a	1 _a	26
	%	9,4	7,0	14,3	8,8	4,0	9,4
SSNRI/Tri- u.Tetrazyklika	Anzahl	11 _a	13 _a	16 _a	33 _a	8 _a	81
	%	34,4	30,2	25,4	28,9	32,0	29,2
SSRI/Sonstige	Anzahl	3 _a	6 _a	10 _a	16 _a	4 _a	39
	%	9,4	14,0	15,9	14,0	16,0	14,1
SSRI/Tri- u.Tetrazyklika	Anzahl	11 _a	13 _a	23 _a	36 _a	7 _a	90
	%	34,4	30,2	36,5	31,6	28,0	32,5
Sonstige/Sonstige	Anzahl	1 _a	0 _a	0 _a	1 _a	0 _a	2
	%	3,1	0,0	0,0	0,9	0,0	0,7
Sonstige/Tri- u.Tetrazyklika	Anzahl	1 _{a,b}	3 _b	0 _a	1 _a	1 _{a,b}	6
	%	3,1	7,0	0,0	0,9	4,0	2,2
Tri- u.Tetrazyklika/Tri- u.Tetrazyklika	Anzahl	0 _a	4 _a	3 _a	8 _a	1 _a	16
	%	0,0	9,3	4,8	7,0	4,0	5,8
MAO/SSNRI	Anzahl	0 _a	0 _a	1 _a	0 _a	0 _a	1
	%	0,0	0,0	1,6	0,0	0,0	0,4
Gesamt	Anzahl	32	43	63	114	25	277
	%	100	100	100	100	100	100

Für den Vergleich der einzelnen Gruppenkombinationen in den verschiedenen Altersklassen mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests kennzeichnen die einzelnen Buchstaben a und b eine signifikante Abweichung ($p < .05$).

Fazit: $X^2(36) = 32.05$, $p = .657$, Cramer-V = 0.17. Für die Untersuchung eines Unterschieds zwischen den verschriebenen Gruppenkombinationen in den verschiedenen Altersklassen wird der Chi-Quadrat-Test verwendet, der insgesamt ein nicht signifikantes Ergebnis liefert. Signifikante Abweichungen

gibt es jedoch in den Einzelverordnungen der Kombinationen aus SSNRI und SSRI sowie den sonstigen Antidepressiva und Tri- und Tetrazyklika.

3.5.5 Wirkstoffkombinationen in verschiedenen Altersklassen

Die folgenden Tabellen (Tab. 26 bis 30) zeigen die verordneten Wirkstoffkombinationen in verschiedenen Altersklassen.

Tabelle 26

Wirkstoffkombinationen in der Altersklasse 18 bis 29 Jahre

	Agomelatin	Amitriptylin	Bupropion	Citalopram	Duloxetin	Escitalopram	Fluoxetin	Mirtazapin	Sertralin	Trimipramin	Venlafaxin	Gesamt
Agomelatin	0	0	1	3	1	0	0	1	0	0	1	7
Amitriptylin		0	0	1	2	1	1	0	0	0	2	7
Bupropion			0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Citalopram				0	0	0	0	0	0	0	2	2
Duloxetin					0	0	0	2	0	2	0	4
Escitalopram						0	0	0	0	4	0	4
Fluoxetin							0	1	0	1	0	2
Mirtazapin								0	2	0	1	3
Sertralin									0	0	0	0
Trimipramin										0	2	2
Venlafaxin											0	0
Gesamt	0	0	1	4	3	1	1	4	2	7	9	32

Tabelle 27

Wirkstoffkombinationen in der Altersklasse 30 bis 39 Jahre

	Agomelatin	Amitriptylin	Citalopram	Doxepin	Duloxetin	Escitalopram	Mirtazapin	Nortriptylin	Paroxetin	Sertralin	Trimipramin	Venlafaxin	Gesamt
Agomelatin	0	0	1	0	2	5	0	0	0	0	3	1	12
Amitriptylin		0	3	0	5	1	0	3	0	0	0	0	12
Citalopram			0	0	0	0	1	0	0	0	2	0	3
Doxepin				0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
Duloxetin					0	1	1	0	0	0	0	0	2
Escitalopram						0	0	0	0	0	4	0	4
Mirtazapin							0	0	1	1	0	7	9
Nortriptylin								0	0	0	0	0	0
Paroxetin									0	0	0	0	0
Sertralin										0	0	0	0
Trimipramin											0	0	0
Venlafaxin												0	0
Gesamt	0	0	4	0	7	7	3	3	1	1	9	8	43

Tabelle 28

Wirkstoffkombinationen in der Altersklasse 40 bis 49 Jahre

	Agomelatin	Amitriptylin	Bupropion	Citalopram	Duloxetin	Escitalopram	Fluoxetin	Mirtazapin	Moclobemid	Nortriptylin	Paroxetin	Sertralin	Trazodon	Trimipramin	Venlafaxin	Gesamt
Agomelatin	0	0	0	2	2	3	0	0	0	0	1	4	0	0	3	15
Amitriptylin		0	0	1	2	1	0	0	0	2	0	0	0	0	7	13
Bupropion			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Citalopram				0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2
Duloxetin					0	0	0	1	0	0	0	0	2	0	0	3
Escitalopram						0	0	4	0	0	0	0	0	2	0	6
Fluoxetin							0	2	0	0	0	0	0	0	0	2
Mirtazapin								0	0	0	9	0	0	1	3	13
Moclobemid									0	0	0	0	0	1	1	2
Nortriptylin										0	0	0	0	0	0	0
Paroxetin											0	0	0	1	0	1
Sertralin												0	0	1	0	1
Trazodon													0	0	1	1
Trimipramin														0	3	3
Venlafaxin															0	0
Gesamt	0	0	0	3	4	4	0	9	0	2	10	4	2	6	19	63

Tabelle 29

Wirkstoffkombinationen in der Altersklasse 50 bis 59 Jahre

	Agomelatin	Amitriptylin	Bupropion	Citalopram	Doxepin	Duloxetin	Escitalopram	Fluoxetin	Mirtazapin	Nortriptylin	Paroxetin	Sertralin	Tranlycypromin	Trimipramin	Venlafaxin	Gesamt
Agomelatin	0	0	1	5	0	5	3	0	1	0	0	7	0	0	3	25
Amitriptylin		0	0	2	0	7	10	0	0	4	0	2	3	1	3	32
Bupropion			0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2	3
Citalopram				0	0	1	0	0	7	0	0	0	0	1	1	10
Doxepin					0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	2
Duloxetin						0	1	2	6	0	0	0	0	0	0	9
Escitalopram							0	0	2	0	0	0	0	4	0	6
Fluoxetin								0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mirtazapin									0	0	5	2	0	1	15	23
Nortriptylin										0	0	0	0	0	0	0
Paroxetin											0	0	0	0	0	0
Sertralin												0	0	1	1	2
Tranlycypromin													0	0	0	0
Trimipramin														0	2	2
Venlafaxin															0	0
Gesamt	0	0	1	7	0	13	14	2	18	4	5	12	3	8	27	114

Tabelle 30

Wirkstoffkombinationen in der Altersklasse 60 bis 65 Jahre

	Agomelatin	Amitriptylin	Citalopram	Clomipramin	Duloxetin	Escitalopram	Fluvoxamin	Mirtazapin	Paroxetin	Sertralin	Tranlycypromin	Trimipramin	Venlafaxin	Gesamt
Agomelatin	0	0	1	0	1	1	0	1	1	1	0	0	0	6
Amitriptylin		0	0	0	4	0	0	0	0	0	2	0	0	6
Citalopram			0	0	0	0	0	4	0	0	0	0	1	5
Clomipramin				0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
Duloxetin					0	0	0	1	0	0	0	2	0	3
Escitalopram						0	0	1	0	0	0	0	0	1
Fluvoxamin							0	0	0	0	0	1	0	1
Mirtazapin								0	0	1	0	0	1	2
Paroxetin									0	0	0	0	0	0
Sertralin										0	0	0	0	0
Tranlycypromin											0	0	0	0
Trimipramin												0	0	0
Venlafaxin													0	0
Gesamt	0	0	1	0	5	1	0	8	1	2	2	3	2	25

Auf den statistischen Vergleich der Wirkstoffkombinationen in den verschiedenen Altersklassen wird verzichtet, da die Häufigkeit pro Zelle zu gering ist, um den Chi-Quadrat-Test zu berechnen. Der exakte Test nach Fisher kann nicht berechnet werden, da die Kapazität des SPSS Prozessors überschritten wird.

4. Diskussion

Laut Literatur nimmt die Zahl der Kombinationstherapien mit Antidepressiva in der Behandlung der unipolaren Depression deutlich zu[25,28]. Dies steht einer noch geringen wissenschaftlichen Evidenz und einem geringen Empfehlungsgrad durch die Leitlinie gegenüber.

Zur Prävalenz von Antidepressivakombinationsbehandlungen gibt es nur wenige wissenschaftliche Untersuchungen, obwohl die Literatur von zunehmender Akzeptanz berichtet. Ebenso gibt es nur wenige Studien zu Einflussfaktoren auf die ärztliche Entscheidung zu einer antidepressiven Polytherapie und der Bedeutung von Patientenmerkmalen für die Indikationsstellung. Diese Überlegungen bildeten den Ausgangspunkt für diese Studie.

Zunächst wurde die Prävalenz von Antidepressivamono- und Kombinationstherapien bei 2012 im LVR-Klinikum behandelten und entlassenen Patienten mit schwerer depressiver Episode ermittelt sowie die Aufenthaltsdauer zwischen allen männlichen und weiblichen Behandlungsfällen verglichen. Anschließend wurde die verordnete Medikation in Mono- und Kombinationstherapie aufgelistet und miteinander verglichen. Ebenso wurden Unterschiede in Aufenthaltsdauer, Geschlechter- und Altersverteilung zwischen Mono- und Kombinationstherapiegruppe ermittelt.

Alle verordneten Zweierkombinationen wurden dargestellt. Unterschiede in der Art der verordneten Kombination wurden zwischen Männern und Frauen und zwischen verschiedenen Altersklassen untersucht. Es wurden ebenfalls Unterschiede in der Aufenthaltsdauer zwischen Männern und Frauen, die eine Kombination erhielten, untersucht.

Damit ist diese Studie eine der wenigen, die die Prävalenz von antidepressiven Kombinationstherapien ermittelt, mögliche Einflussfaktoren (Alter und Geschlecht des Patienten) auf die Entscheidung zur antidepressiven Polytherapie untersucht und entsprechend Merkmalsunterschiede zwischen Patienten, die entweder eine Mono- oder Kombinationstherapie erhielten, vergleicht.

Es ist unseres Wissens nach die erste Studie, die Einflussfaktoren auf die Art der verschriebenen Antidepressivakombination untersucht. Wir beschränken uns hier auf Geschlecht und Alter des Patienten als mögliche Einflussfaktoren auf die Art der verordneten Kombination.

Wir führten diese Studie am LVR-Klinikum Düsseldorf als einer universitären Klinik mit flächendeckender Versorgung der Einwohner der Stadt Düsseldorf durch. Das LVR-Klinikum ist eine psychiatrisch-psychosomatisch-psychotherapeutische Fachklinik mit Zuständigkeit für ca. 520.000 der insgesamt ca. 580.000 Einwohner der Stadt Düsseldorf[70]. Somit ist das in die Studie einbezogene Patientenkollektiv repräsentativ für eine städtische, westdeutsche, stationär und teilstationär versorgte Bevölkerungsgruppe. Die Ergebnisse liefern einen Einblick in die Verschreibungspraxis von Antidepressivakombinationen im stationären Setting.

4.1 Prävalenz der Kombinationsbehandlung

In unserer Studie mit insgesamt 1.198 Behandlungsfällen, in denen am LVR-Klinikum im Jahr 2012 eine unipolare Depression diagnostiziert und mit mindestens einem Antidepressivum behandelt wurde, ergab sich für die Kombinationstherapie aus zwei Antidepressiva eine Prävalenz von 23,1%. Für eine Dreierkombination aus Antidepressiva ergab sich eine Prävalenz von 2%. Insgesamt ergab sich also eine Prävalenz von 25,1% für die antidepressive Polytherapie.

Obwohl in verschiedenen Studien und Reviews zu lesen ist, dass Kombinationen aus Antidepressiva eine immer populärere Behandlungsstrategie sind, in der klinischen Praxis sehr häufig angewendet und zunehmend sowohl in der stationären als auch in der ambulanten Patientenversorgung eingesetzt werden, scheint es nur wenige Studien zu geben, die die Prävalenz solcher Therapien in der Depressionsbehandlung tatsächlich untersucht haben und genaue Zahlenangaben machen.

Es erfolgte eine Literaturrecherche zur Prävalenz von Antidepressivakombinationstherapien in der Depressionsbehandlung in der

pubmed-Datenbank, unter anderem mit folgenden Schlagwörtern: *antidepressant combination therapy Germany, antidepressive polypharmacy Germany prevalence, antidepressive polypharmacy prevalence, antidepressive polytherapy prevalence* und *prescription patterns antidepressant combinations*. Es wurden angegebene sekundäre Referenzen verfolgt. Die meisten Studien beschränkten sich nicht auf die Kombination aus zwei Antidepressiva und schlossen andere Medikamentenklassen mit ein oder analysierten Verschreibungstrends einzelner Antidepressivagruppen über einen bestimmten Zeitraum.

Einige Autoren forderten Studien, die die tatsächliche Prävalenz von Kombinationstherapien aus Antidepressiva durch Verschreibungsanalysen und Patienten- und Ärzteumfragen erforschen sollten[26].

Eine spanische Studie berichtete in ihrem Patientenkollektiv von einer Prävalenz von nur 2,2% für eine antidepressive Kombinationstherapie[26]. Es handelte sich bei den untersuchten Patienten allerdings um ambulant behandelte Patienten mit depressiver Erkrankung, von denen auch nur 27,1 % eine Monotherapie erhielten. Die Prävalenz antidepressiver Kombinationstherapien scheint in Anbetracht dieser Studie unter rein ambulant behandelten Patienten deutlich geringer und nicht vergleichbar mit derer stationär behandelter Patienten zu sein. Andererseits ermittelte eine weitere spanische Studie, dass 58% der an einer Umfrage teilnehmenden Psychiater bereit wären, im Falle der *Nonresponse* der Primärtherapie eine Kombinationstherapie zu verschreiben[71].

Eine weitere Studie ergab eine per Literaturrecherche ermittelte Prävalenz antidepressiver Kombinationstherapien von 5-15% [72].

Eine Studie aus dem Jahr 2002 fand eine Prävalenz von 25,3% für eine antidepressive Kombinationstherapie bei aus einer US-psychiatrischen Klinik entlassenen Patienten mit depressiver Erkrankung[28]. Die in dieser Studie ermittelte Prävalenz ist fast deckungsgleich zu der in unserer Studie ermittelten Prävalenz von 25,1% für eine antidepressive Polytherapie.

Für Kombinationstherapien in der Behandlung der Schizophrenie liegt in der *pubmed*-Datenbank weitaus mehr Literatur vor als zu Kombinationstherapien in der Behandlung depressiver Erkrankungen.

Circa 30 bis 40% der Patienten mit diagnostizierter Schizophrenie erhält eine Kombinationstherapie aus Psychopharmaka[13,21,64]. Wir erwarteten daher für die Kombinationstherapie aus Antidepressiva eine ähnlich hohe Zahl. Diese Hypothese hat sich im Vergleich mit einer in unserer Studie um mindestens 5% geringeren Prävalenz von Kombinationstherapien in der Depressionsbehandlung nicht bestätigt. Die Gründe für diesen Unterschied bleiben spekulativ.

In der nationalen Versorgungsleitlinie zur Behandlung der unipolaren Depression hat die Kombination aus zwei Antidepressiva den Empfehlungsgrad eines „klinischen Konsenspunkts“, in der Schizophrenie-Leitlinie aber immerhin den Empfehlungsgrad C[73]. Im Falle einer Therapieresistenz ist eine Kombinationstherapie aus Antipsychotika möglich, obwohl sie grundsätzlich nicht kombiniert werden sollten[73]. Dazu raten auch die Therapieempfehlungen zur Schizophrenie der *World Federation of Societies of Biological Psychiatry* aus dem Jahr 2012, in Fällen therapieresistenter Schizophrenie kann eine Kombinationstherapie aus Antipsychotika Vorteile bieten[74]. Eventuell ist die Prävalenz der Kombinationstherapien in der Schizophreniebehandlung höher als in der Depressionsbehandlung, da die Leitlinie sie zu einem höheren Grad empfiehlt und insgesamt, anhand der in *pubmed* erhältlichen Literatur, mehr Studien diesbezüglich vorliegen.

Bei Depressionen soll ein Drittel der Patienten nicht adäquat auf eine Therapie respondieren. In der Schizophrenie findet sich in Bezug auf die Positivsymptomatik ein Anteil von 30% an Patienten, der nicht adäquat auf die Initialtherapie anspricht. Bei Einbezug der Negativsymptomatik und affektiver Symptome ist sogar mit einem Anteil von 55-65% zu rechnen[75]. Das häufigere Vorkommen eines inadäquaten Therapieansprechens auf die Initialtherapie wäre eine potenzielle Erklärung für den in der Schizophreniebehandlung höheren Anteil der Kombinationstherapien.

In der in der *pubmed*-Datenbank erhältlichen Literatur ließ sich keine Studie finden, die Dreifachkombinationen aus Antidepressiva untersuchte. Die Leitlinie rät von Kombinationen von mehr als zwei Antidepressiva allerdings ab[7].

Insgesamt zeigt sich vor dem Hintergrund eines geringen Empfehlungsgrads durch die Leitlinie und noch mangelnder wissenschaftlicher Basis mit 25,1% eine hohe Rate antidepressiver Polypharmazie in der klinischen Praxis.

4.2 Vergleich zwischen Mono- und Kombinationstherapie

Für den Vergleich zwischen Mono- und Zweierkombinationstherapie wurden Unterschiede in der Gruppen- und Wirkstoffverschreibung, Geschlechts- und Altersverteilung und der durchschnittlichen Aufenthaltsdauer untersucht.

Innerhalb der Literaturrecherche in der *pubmed*-Datenbank konnte allein die spanische Studie von Martín-López et al. aus dem Jahr 2011 identifiziert werden, in der ein Vergleich zwischen Mono- und Kombinationstherapiepatienten anhand soziodemographischer Merkmale und klinischen Variablen durchgeführt wurde. Sie fanden signifikante Ergebnisse ausschließlich in der Episodendauer und es wurden keine Merkmale gefunden, die ausschließlich oder vornehmlich in der Kombinationstherapiegruppe vorkamen[26].

Da die Leitlinie außer der Ineffektivität der Monotherapie keine Indikatoren für eine Kombinationstherapie vorschlägt, war das Ziel, durch Analyse der Geschlechts- und Altersverteilung in den beiden Therapiegruppen, mögliche Faktoren zu ermitteln, die den Arzt in der Verschreibung einer Kombinationstherapie beeinflussen könnten.

4.2.1 Vergleich der Medikation

Es waren insgesamt hohe Verschreibungszahlen für Tri- und Tetracyklika, SSRI und SSNRI zu erwarten. Hinsichtlich Unterschieden in der Medikation in Mono- und Kombinationstherapie erwarteten wir in der Kombinationstherapie höhere Verordnungszahlen für Trizyklika, die sich laut Leitlinie als besonders wirksam in der Behandlung schwerer Depressionen gezeigt haben. Insbesondere das

Amitriptylin soll eine besonders gute Wirksamkeit bei schweren Depressionen aufweisen[7]. Auch der irreversible MAO-Inhibitor Tranylcypromin soll in der Behandlung schwerer depressiver Episoden besonders wirksam sein, allerdings ergeben sich aufgrund der strikten Diättempfehlungen und der Gefahr des Auslösens eines Serotoninsyndroms nur eingeschränkte Kombinationsmöglichkeiten[7].

Ebenfalls erwarteten wir in der Kombinationstherapie einen höheren Anteil der sonstigen Antidepressiva, da sich andere Therapieoptionen mit klassischen Antidepressiva möglicherweise bereits als erfolglos dargestellt haben könnten.

Verordnung der Antidepressivagruppen in Mono- und Kombinationstherapie

Die Auswertung der verordneten Antidepressivagruppen mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen Mono- und Kombinationstherapie.

In beiden Therapiegruppen hatten Tri- und Tetrazyklika den größten Anteil, gefolgt von SSRI und SSNRI. SSRI und SSNRI sind in den meisten Studien zu Verschreibungstrends von Antidepressiva auch in außereuropäischen Ländern die häufigsten verschriebenen Gruppen, sie sind heute meist Mittel erster Wahl in der pharmakologischen Depressionsbehandlung[76–79]. Die Trizyklikaverschreibung erreicht im Vergleich zu anderen europäischen Ländern vor allem in Deutschland höhere Zahlen[43,80].

In der Wirksamkeit von Trizyklika und SSRI gibt es keinen klinisch signifikanten Unterschied, wobei die neueren SSRI eine bessere Verträglichkeit und geringere Toxizität aufweisen sollen als die älteren Trizyklika[6,7]. Trizyklika haben sich allerdings im Gegensatz zu anderen Antidepressiva als signifikant wirksamer bei stationär behandelten, schwer depressiven Patienten erwiesen[7]. Dies wäre eine Erklärung für den hohen Verschreibungsanteil von Trizyklika in dieser im stationären Milieu durchgeführten Studie.

Obwohl Patienten, die eine Kombination erhalten, eine schwerere, eher chronische Symptomatik und längere Krankheitsepisoden aufweisen sollen und entsprechend der Leitlinienempfehlung in der Kombinationstherapie von hohen Verschreibungszahlen für Trizyklika auszugehen ist, wurden in der

Kombinationstherapiegruppe nicht mehr Tri- und Tetrazyklika verordnet als in der Monotherapie.

Dass die Patienten, die eine Kombination erhielten, einen schwereren Krankheitsverlauf zeigen könnten, lässt sich in unserer Studie aus der Auswertung der durchschnittlichen Aufenthaltsdauer erschließen. In Fällen, in denen eine Kombination verordnet wurde, war mit durchschnittlich 40,61 Tagen eine um circa eine Woche längere Behandlungszeit zu verzeichnen als in Fällen, in denen eine Monotherapie verschrieben wurde.

Der insgesamt hohe Anteil der Trizyklikaverschreibungen ließe sich ebenfalls erklären bei Annahme einer symptomorientierten Basis der Antidepressivagruppenverschreibung. Die Leitlinie macht keinerlei Empfehlungen zur Verschreibung von Antidepressiva anhand bestimmter vorhandener klinischer Symptomatik. Allerdings scheint dies eine in der klinischen Praxis übliche Strategie zu sein[42]. Bei Überwiegen einer eher agitierten Symptomatik gegenüber gehemmtem Verhalten hätte dies die Verschreibung von Antidepressiva mit sedierenden Eigenschaften fördern können. Bei gehemmten Depressionen würden eher exzitatorische, anregend wirkende Antidepressiva angewendet werden. Da Trizyklika u.a. sedierende Eigenschaften haben, würde dies den hohen Verschreibungsanteil dieser Gruppen erklären. Zwei Studien fanden allerdings für agitierte Depressionen nur eine Prävalenz von 19,7% bzw. 26,0%[81,82]. Dies spräche somit gegen ein Überwiegen der agitierten Depressionen und damit gegen die Erklärung der Trizyklikaverschreibung auf der Grundlage vorhandener Symptome.

Die Annahme höherer Verschreibungszahlen der „sonstigen“ Antidepressiva in der Kombinationstherapie hat sich für die Gruppenverordnungen nicht bestätigt. Innerhalb der Wirkstoffverordnungen wurde das Trazodon jedoch signifikant häufiger in der Kombinationstherapie verordnet. Wir erwarteten höhere Verschreibungsanteile dieser Antidepressiva in der Kombinationstherapie, da andere Therapiemöglichkeiten mit den klassischerweise verwendeten Antidepressiva bereits ausgeschöpft sein könnten und man eher zu Therapiealternativen greifen würde, um eine Response zu erreichen.

Trazodon soll im Vergleich zu anderen Antidepressivagruppen wie Trizyklika und SSRI eine vergleichbare Wirksamkeit aufweisen[83,84]. Bei älteren Patienten berichtete eine Studie über eine vergleichbare Wirksamkeit von Trazodon und Amitriptylin[84]. Trazodon ist nebenwirkungsarm, die häufigsten Nebenwirkungen sind Schläfrigkeit, Kopfschmerzen und Schwindel[85]. Es ist gewichtsneutral und führt nicht zu sexuellen Funktionsstörungen[85,86]. Die häufigste Anwendung findet Trazodon in der Behandlung von Schlafstörungen bei Patienten mit depressiver Episode[85]. Schlafstörungen gehören zu den häufigsten Symptomen bei depressiven Erkrankungen, ca. $\frac{3}{4}$ aller depressiv erkrankten Patienten sollen unter Schlafstörungen leiden[87].

In unserer Studie wurde Agomelatin unter den sonstigen Antidepressiva jedoch deutlich häufiger als Bupropion und Trazodon verschrieben. Agomelatin hat sich als eine vielversprechende Alternative für Patienten erwiesen, die unter Nebenwirkungen vorheriger Pharmakotherapien litten[88,89]. Agomelatin zeigte sich auch in der Behandlung schwerer depressiver Episoden als effektiv[90]. Weiterhin hat es ein günstiges Nebenwirkungsprofil, es hat z.B. keine Auswirkungen auf das Gewicht sowie keine kardialen und sexuellen UAW[88]. Diese günstigen Eigenschaften und die Tatsache, dass es auch bei schweren Depressionen wirksam ist, könnten Gründe für die hohen Verschreibungszahlen des Agomelatins in dieser Studie sein.

Wirkstoffverordnungen in Mono- und Kombinationstherapie

Die Auswertung der verordneten Wirkstoffe ergab einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen verschriebenem Wirkstoff und Therapiemodus.

Statistisch signifikante Unterschiede lagen u.a. in der Mirtazapinverordnung. In beiden Gruppen hatte Mirtazapin den größten Anteil aller Wirkstoffverschreibungen. In der Monotherapie lag der Anteil von Mirtazapin bei 24,6%, in der Kombinationstherapie war ein Mirtazapinanteil von nur 16,6% zu verzeichnen, obwohl eine Kombination von Mirtazapin mit einem SSRI bzw. Trizyklikum die einzige durch die S3-Leitlinie empfohlene Kombination ist.

Eine potenzielle Erklärung für den höheren Anteil des Mirtazapins in der Monotherapie wäre ein höheres Alter der Patienten mit assoziierter somatischer

Komorbidität in der Kombinationstherapie. Wie erwartet und durch den t-Test bestätigt, war das Alter in der Kombinationstherapiegruppe signifikant höher als in der Monotherapiegruppe. Mit zunehmendem Alter steigt das Risiko für physische Komorbidität, d.h. unter anderem nimmt das Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 und einer arteriellen Hypertonie zu. Jedoch ist die Gewichtszunahme eine der häufigsten UAW einer Mirtazapintherapie, es ließ sich unter Mirtazapineinnahme ein Anstieg der Körperfettmasse und Leptinkonzentration beobachten[91]. Da die zu erwartende Gewichtszunahme unter Mirtazapintherapie zur Entwicklung eines metabolischen Syndroms beitragen könnte und die Depression an sich schon einen eigenständigen Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen darstellt, wäre dies eine mögliche Erklärung für den niedrigeren Verschreibungsanteil von Mirtazapin in der Kombinationstherapie. Depressionen sind mit einem Diabetesrisiko von 65% assoziiert (87). Andererseits zeigten Studien, dass trotz Gewichtsanstieg unter der Mirtazapintherapie keine Störung des Glucosemetabolismus beobachtet wurde und es daher auch bei Diabetespatienten eine sichere therapeutische Option darstellt[91,92]. Zwischen Mono- und Kombinationstherapie zeigte sich in unserer Auswertung allerdings nur ein Altersunterschied von ca. 4 Jahren, sodass fraglich ist, ob sich der unterschiedliche Verschreibungsanteil hierdurch erklären lässt.

Andererseits zeigt Mirtazapin positive Effekte bei Appetitminderung, einem ebenfalls häufigen Symptom im Rahmen depressiver Erkrankungen[93]. Mirtazapin stellt auch bei Vorliegen von Schlafstörungen eine viel versprechende therapeutische Option dar[93]. Es zeigt ein günstiges Nebenwirkungsprofil sowie in Studien hohe *Response*- und Remissionsraten. Mirtazapin soll einen schnelleren Wirkungseintritt als andere Antidepressiva zeigen[93].

Signifikante Unterschiede zeigen sich auch in den Verordnungen von Amitriptylin und Nortriptylin zwischen Mono- und Kombinationstherapie. In der Kombinationstherapie lag der Amitriptylinanteil bei 12,6%, in der Monotherapie nur bei 5%. Das Amitriptylin zeigte sich als besonders effektiv in der Behandlung schwerer Depressionen, auch gegenüber der Gruppe der SSRI soll es bei schweren Depressionen wirksamer sein[7,94,95]. Dies wäre eine

Erklärung für den mehr als doppelt so hohen Amitriptylinanteil in der Kombinationstherapie, die Hypothese eines höheren Anteils von Amitriptylin in der Kombinationstherapie ließ sich somit bestätigen. Barbu und Hotopf berichteten 2001 von einer besseren Wirksamkeit von Amitriptylin gegenüber der Gruppe der SSRI bei schlechterer Verträglichkeit[94]. Daraus entstand die Empfehlung, bei ambulant behandelten Patienten eher neuere, besser verträgliche Antidepressiva einzusetzen und Amitriptylin primär bei stationär behandelten Patienten zu verschreiben[95]. Nortriptylin ist der Hauptmetabolit des Amitriptylins. Amitriptylin wird hauptsächlich in der Leber metabolisiert, hierbei entsteht durch Demethylierung das Nortriptylin[96]. Auch Nortriptylin ist entsprechend der Studie von Nierenberg et al. eine Behandlungsoption bei therapierefraktärer Depression[97].

Für den irreversiblen MAO-Inhibitor Tranylcypromin erwarteten wir in der Kombinationstherapie höhere Verordnungszahlen, da es Hinweise darauf gibt, dass Tranylcypromin in der Behandlung von Depressionen, die auf andere Antidepressiva nicht ansprechen, besonders wirksam ist[7,8]. Allerdings ist die Verschreibung von Tranylcypromin mit der Einhaltung einer streng tyraminarmen Diät und einer eingeschränkten Kombinationsmöglichkeit mit anderen Antidepressiva verbunden, da die Gefahr des Auslösens eines Serotoninsyndroms bei bestimmten Kombinationen besteht. Tranylcypromin wurde in der Kombinationstherapie zwar häufiger verordnet als in der Monotherapie, jedoch in einem nicht signifikanten Ausmaß.

4.2.2 Geschlechtsunterschiede

Frauen erhielten entgegen unserer Hypothese nicht häufiger eine Kombinationstherapie als Männer. Es fanden sich zwischen Mono- und Kombinationstherapie keine signifikanten Unterschiede in der Geschlechterverteilung.

Da Frauen aber mit einer doppelt so hohen Lebenszeitprävalenz häufiger von depressiven Erkrankungen betroffen sein sollen als Männer, ist das insgesamt Überwiegen von Frauen mit 56,8% aller 1.198 registrierten Behandlungsfälle zunächst nicht verwunderlich. Allerdings ist das Überwiegen des weiblichen

Geschlechts innerhalb des Patientenlientels sicherlich auch unter dem Aspekt des unterschiedlichen Hilfesuchverhaltens bei Männern und Frauen zu sehen. So lässt sich die hohe Prävalenz für depressive Erkrankungen bei Frauen vermutlich nicht allein durch eine bessere männliche Gesundheit erklären, sondern auch durch eine geringere Bereitschaft zur Inanspruchnahme medizinischer Hilfe bei Männern[98]. Laut diverser Studien sollen Frauen eher bereit sein, einen Arzt aufzusuchen als Männer und auch eher an präventiven Gesundheitsangeboten teilnehmen[99–105]. Dies scheint auch für die Inanspruchnahme professioneller psychiatrischer Hilfe zu gelten[106–110]. Die Gründe hierfür sind nicht geklärt, aber möglicherweise spielt das traditionelle männliche Rollenverständnis eine große Rolle[111].

Einige Studien berichten bei Frauen von einem früheren Krankheitsbeginn, einer längeren Episodendauer, ausgeprägteren Symptomatik, höheren Rückfallgefahr und erhöhter psychischer Komorbidität, vor allem mit Angststörungen[1,45–47,112]. Eine komorbide Angststörung geht mit höherer depressiver Symptomschwere und höherer Suizidrate, Chronizität und vermindertem Ansprechen auf Pharmaka einher und führt somit zu erhöhter Rückfallgefahr bei insgesamt schlechterer Prognose[7]. Auch ein junges Alter bei Ersterkrankung ist mit einer schlechteren Prognose assoziiert[3,7]. Ebenfalls soll eine stärkere Symptomatik mit einem schlechterem Behandlungsergebnis verbunden sein[113]. Diese Faktoren würden einen eher therapieresistenten Verlauf bei Frauen bedingen und damit zur Annahme eines Überwiegens des weiblichen Geschlechts in der Kombinationstherapiegruppe führen. Dies hat sich in unserer Studie in einem nicht statistisch signifikanten Ausmaß bestätigt.

Ein Vergleich der durchschnittlichen Aufenthaltsdauer von Männern und Frauen innerhalb aller 1.198 registrierten Behandlungsfälle, die eine Antidepressivamedikation erhielten, ergab ein signifikantes Ergebnis. So wurden Frauen unabhängig von der Therapieart (Mono- oder Kombinationstherapie) ca. eine Woche länger in der Klinik behandelt als Männer. Innerhalb der Kombinationstherapiegruppe wurden Frauen sogar fast 14 Tage länger behandelt als Männer. Aus diesem längeren Verbleib in der Klinik ließe sich auf einen schwereren Krankheitsverlauf oder langsames bzw. schlechteres Therapieansprechen beim weiblichen Geschlecht schließen. Die

Literatur liefert diesbezüglich aber gegensätzliche Ergebnisse. In der Frage geschlechtsspezifischer Unterschiede in Therapieansprechen, Krankheitsverlauf und –schwere besteht Uneinigkeit. Widersprüchlich wäre zum Beispiel, dass ältere Männer die höchste Rate vollendeter Suizide aufweisen. Es besteht Bedarf für weitere Forschung in dem Bereich geschlechtsabhängiger Unterschiede in Symptomatik, Verlauf und Therapieansprechen bei depressiven Erkrankungen.

Das Geschlecht des Patienten scheint dem Ergebnis dieser Studie nach zu urteilen kein Faktor zu sein, den der Arzt in seiner Entscheidung zur Verordnung einer Kombinationstherapie berücksichtigt. Zu diesem Ergebnis kam auch die Studie von Martin-Lopez, in der ebenfalls die Geschlechterverteilung zwischen Patienten verglichen wurde, die entweder eine Mono- oder Kombinationstherapie erhielten[26].

4.2.3 Altersunterschiede

Bezüglich Unterschieden in Schwere und Art der depressiven Symptomatik, Episodendauer, Rückfallgefahr und weiteren klinischen Charakteristika zwischen verschiedenen Altersklassen in der Gruppe der 18 bis 65-Jährigen gibt es wenige wissenschaftliche Untersuchungen. Die meisten Studien vergleichen Unterschiede zwischen der Altersgruppe der über 65-Jährigen und der 18 bis 65-Jährigen.

Bezüglich des Vergleichs des Durchschnittsalters der Behandlungsfälle, die eine Mono- bzw. Kombinationstherapie erhielten, erwarteten wir in der Gruppe der Kombinationstherapie ein höheres Alter. Diese Hypothese wurde durch den t-Test bestätigt, der ein signifikantes Ergebnis lieferte. Die Behandlungsfälle, die eine Kombination erhielten, sind mit einem durchschnittlichen Alter von 46,30 Jahren um ca. vier Jahre älter als die Behandlungsfälle, die eine Monotherapie erhielten.

50% der Patienten erkrankten erstmals vor dem 31. Lebensjahr an einer depressiven Episode und bei 50% der Patienten ist mit einer weiteren Episode zu rechnen[7]. Daher ist es wahrscheinlich, dass ältere Patienten schon

mehrere Episoden mit entsprechender Behandlung erlebt haben und somit eine Therapieresistenz eher gegeben ist als in jüngeren Altersklassen.

Mit dem Alter steigt das Risiko physischer Komorbidität, was die Behandlung der depressiven Erkrankung erschweren könnte. Eventuell spielen auch zunehmende Veränderungen der Pharmakokinetik und Metabolisierung eine Rolle, welche eine pharmakologische Therapie erschweren könnten[114]. Mit zunehmendem Alter nimmt das renale Volumen, der renale Blutfluss und die glomeruläre Filtrationsrate ab, was primär die *Clearance* bestimmter Pharmaka beeinflusst[114]. Höheres Alter ist auch assoziiert mit einem progressiven Verlust an Lebervolumen und verminderter Leberdurchblutung, was vor allem den *First-pass-Mechanismus* beeinflusst[115].

Studien belegen, dass das Alter des Patienten einen Einfluss auf die Antidepressivaverschreibung hat[62,63]. Das Alter des Patienten scheint im Gegensatz zum Geschlecht ein Faktor zu sein, den der Arzt in der Entscheidung zur Kombinationstherapie berücksichtigt und der ihn in seiner Therapiewahl beeinflusst. Mit zunehmendem Alter steigt die Zahl der Kombinationstherapien. Dass das Alter eine Auswirkung auf die Medikationsauswahl in Bezug auf Antidepressiva hat, bestätigt auch eine weitere Studie[43].

4.3 Verordnete Kombinationen

Die verordneten Kombinationen wurden getrennt für Antidepressivagruppen und -wirkstoffe in Kreuztabellen dargestellt.

Innerhalb der Antidepressivagruppen hatte die Kombination aus Tri- und Tetrazyklika mit SSRI bzw. SSNRI den deutlich größten Anteil. Es folgte die Kombination aus „sonstigen“ Antidepressiva mit SSRI bzw. SSNRI.

Die drei häufigsten Wirkstoffkombinationen waren Mirtazapin plus Venlafaxin, Amitriptylin plus Duloxetin und Mirtazapin plus Paroxetin. Es folgen weiterhin die Kombinationen aus Mirtazapin plus Citalopram sowie Trimipramin und Escitalopram.

Die Empfehlung der Kombination aus Mianserin und Mirtazapin einerseits mit SSRI oder einem Trizyklikum andererseits sind die einzigen Kombinationen, die die S3-Leitlinie empfiehlt. Auch die Empfehlungen der *World Federation of Societies of Biological Psychiatry* zur Behandlung der unipolaren Depression raten allein zur Kombination von SSRI mit Inhibitoren präsynaptischer Autorezeptoren wie Mirtazapin[116]. In unserer Studie wurde Mianserin gar nicht verschrieben, Mirtazapin war allerdings der häufigste in Kombination verschriebene Wirkstoff.

Die Kombination aus Mirtazapin und einem SSRI bzw. Trizyklikum ist entsprechend leitlinienkonform. Entgegen der Leitlinienempfehlung wurde Mirtazapin aber auch häufig mit einem SSRI kombiniert, insgesamt noch häufiger als z.B. mit einem Trizyklikum. Drei der in Kapitel 1.5.1 beschriebenen randomisierten kontrollierten Studien untersuchten Kombinationstherapien aus Mirtazapin mit verschiedenen SSRI (Paroxetin und Fluoxetin), Venlafaxin und Bupropion gegenüber einer Monotherapie. Jede dieser Kombinationen war der jeweilig getesteten Monotherapie überlegen. In der Studie von Blier et al. aus dem Jahr 2010 konnten für die Kombination aus Mirtazapin und Venlafaxin sogar Remissionsraten von 58% erreicht werden[38]. Die Kombination aus Mirtazapin und Venlafaxin war die häufigste verschriebene Kombination in dieser Studie. Dies könnte einen neuen Ansatz bilden, synergistische Effekte präsynaptischer alpha-Blocker mit dual wirksamen Antidepressiva zu kombinieren.

Unsere Auswertung zeigt, dass entgegen der Leitlinienempfehlung auch viele weitere Kombinationen verordnet wurden. Studien zeigen, dass auch für andere, nicht durch die Leitlinie empfohlene Kombinationen, positive Ergebnisse vorliegen[36,117,118]. Da es andererseits Studien gibt, die keine bessere Wirksamkeit der Kombinationstherapie beschreiben, besteht Bedarf für weitere placebokontrollierte, randomisierte Studien, um die Wirksamkeit der antidepressiven Kombinationsverordnung eindeutig zu belegen[32,35,41].

Zu der spezifischen Kombination aus den Wirkstoffen Amitriptylin und Duloxetin konnte in *pubmed* keine Studie gefunden werden, die allein diese Kombination untersuchte (Schlagwörter: *duloxetine plus amitriptyline, duloxetine and*

amitriptyline combination), allerdings wurde die gute Wirksamkeit von Amitriptylin bei schweren Depressionen belegt (s.o.).

Es existieren keine exakten Leitlinienempfehlungen zum Vorgehen bei Fehlschlagen einer initialen Monotherapie, Umgang mit therapieresistenter Depression und Verschreibung einer Kombinationstherapie. Die Leitlinie spricht keine genauen Empfehlungen aus, wann welcher Patient von welchem Antidepressivum bzw. welcher Kombination in welcher Dosierung am besten profitieren könnte, wenn eine initiale Monotherapie erfolglos bleibt. So scheint die Auswahl der Antidepressiva und ihrer Dosierung zu einem großen Teil auf individuellen Erfahrungen der verschreibenden Ärzte zu beruhen.

4.3.1 Geschlechtsunterschiede in der Kombinationsverordnung

Es konnten in *pubmed* keine Studien gefunden werden, die das Geschlecht des Patienten als Einflussfaktor auf die Art der verschriebenen antidepressiven Kombinationsbehandlung untersuchten.

Die bei Männern und Frauen in Kombination verordneten Antidepressivagruppen und -wirkstoffe wurden dargestellt und mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests verglichen, der ein nicht signifikantes Ergebnis für die Gruppenkombinationen lieferte.

Bei beiden Geschlechtern waren Tri- und Tetrazyklika die häufigsten kombinierten Gruppen, vor allem mit SSRI und SSNRI. Es folgten Kombinationen aus sonstigen Antidepressiva mit SSRI und SSNRI. Frauen erhielten nicht häufiger ein SSRI als Männer, obwohl sie einigen Studien zufolge besser auf SSRI als auf Trizyklika ansprechen sollen[49,52,53].

Für die Wirkstoffkombinationen ergab sich ebenfalls insgesamt ein nicht signifikantes Ergebnis, jedoch wurden die Kombinationen aus Doxepin und Mirtazapin sowie Duloxetin und Trimipramin bei Männern signifikant häufiger verordnet. Es konnten in der *pubmed*-Datenbank aber keine Studien gefunden werden, die die Kombination aus Doxepin/Mirtazapin bzw. Duloxetin/Trimipramin unter dem Aspekt geschlechtsspezifischer Wirksamkeit untersucht haben. Zwei Studien zeigten allerdings, dass sich die Wirksamkeit

und Verträglichkeit von Duloxetin zwischen männlichen und weiblichen Patienten nicht unterscheidet[119,120].

Die Hypothese einer geschlechtsspezifischen Medikationsauswahl vor dem Hintergrund möglicher Unterschiede in Krankheitsverlauf, -schwere und pharmakokinetischen und -dynamischen Unterschieden hat sich insgesamt nicht bestätigt.

Zusammenfassend erhielten Frauen nicht häufiger eine Kombinationstherapie als Männer, es ergaben sich insgesamt keine geschlechtsabhängigen Unterschiede in den Verordnungen der Gruppen und Wirkstoffe. Frauen wurden aber häufiger und länger in der Klinik behandelt als Männer. Kriterien für die Indikationsstellung einer Kombinationstherapie scheinen eher Faktoren wie Alter und Krankheitsverlauf zu sein.

4.3.2 Altersunterschiede in der Kombinationsverordnung

In der *pubmed*-Datenbank konnte unter den Schlagwörtern *age differences in antidepressant combination therapy* sowie *age differences in antidepressive polypharmacy* keine Studie gefunden werden, die das Patientenalter als einen Einflussfaktor auf die Art der verschriebenen antidepressiven Kombination untersuchte.

Wir erwarteten, dass das Alter des Patienten aufgrund spezifischer UAW einzelner Antidepressiva, vermehrter somatischer Komorbidität und mit zunehmendem Alter veränderter Pharmakodynamik und -kinetik Einfluss auf die Medikationsauswahl hat und die Medikation entsprechend in verschiedenen Altersgruppen unterschiedlich ist.

Zunächst wurden alle Behandlungsfälle, in denen eine Kombinationstherapie verschrieben wurde, in die Altersklassen von 18 bis 29 Jahren, 30 bis 39 Jahren, 40 bis 49 Jahren, 50 bis 59 Jahren und 60 bis 65 Jahren eingeteilt. Die meisten Patienten konnten der Altersgruppe der 50 bis 59-Jährigen zugeordnet werden. Diese war mit 41,2% die größte Altersgruppe.

Anschließend wurde der Anteil der verschriebenen Antidepressivagruppen pro Altersklasse dargestellt. Die Verschreibungszahlen der Antidepressivagruppen

in verschiedenen Altersklassen unterscheiden sich laut des Chi-Quadrat-Tests insgesamt nicht signifikant voneinander, signifikante Unterschiede lagen in den Einzelverordnungen der Kombination aus sonstigen Antidepressiva und Tri- und Tetrazyklika sowie SSNRI und SSRI.

Die Kombination aus sonstigen Antidepressiva und Tri- und Tetrazyklika wurde in der Altersklasse 30 bis 39 Jahre signifikant häufiger verordnet als in den Altersklassen 40 bis 49 Jahre und 50 bis 59 Jahre. Es konnten in der *pubmed*-Datenbank jedoch keine Studien gefunden werden, welche die Kombination aus Tri- und Tetrazyklika mit entweder Agomelatin, Bupropion oder Trazodon in verschiedenen Altersklassen untersuchten.

MAO-Inhibitoren wurden in jüngeren Altersgruppen (18 bis 39 Jahre) gar nicht verschrieben. Sie wurden erst ab der Altersgruppe der 40 bis 49-Jährigen zunehmend verschrieben, der Verschreibungsanteil der MAO-Inhibitoren war in der Altersgruppe der 60 bis 65-Jährigen mit 4% unter allen Altersklassen am höchsten. Die Wirkstoffauswertung zeigte, dass der Verschreibungsanteil von Tranylcypromin in der Altersklasse der 60 bis 65-Jährigen am höchsten ist. Da Tranylcypromin bei therapierefraktärer Depression eine vielversprechende Therapieoption sein soll und Depressionen mit zunehmenden Alter aufgrund der höheren somatischen Morbidität und altersbedingten Veränderungen der Metabolisierung möglicherweise eher therapierefraktär sind, könnte dies eine Erklärung für den besonders hohen Verschreibungsanteil von Tranylcypromin in dieser Altersklasse sein.

Es gibt Studien, die für die Altersgruppe der unter 25-Jährigen ein erhöhtes Suizidrisiko unter SSNRI-Therapie feststellten und SSRI durch ihre exzitatorische Wirkung zu Therapiebeginn mit erhöhter Suizidalität in Verbindung brachten[7]. Die Leitlinie bestätigt diese Annahmen nicht. Auch in dieser Studie gab es in der Verschreibung von SSRI und SSNRI keine signifikanten Unterschiede zwischen den Altersklassen, die Kombination aus SSRI und SSNRI wurde jedoch in der Altersklasse der 18 bis 29-Jährigen signifikant häufiger verordnet als in der Altersklasse der 40 bis 49-Jährigen.

In der Wirkstoffverschreibung zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Altersklassen.

Signifikante Unterschiede zwischen den Altersklassen zeigten sich u.a. in der Verordnung von Citalopram. In der Gruppe der 60 bis 65-Jährigen hat Citalopram einen hohen Anteil, dagegen hatte Escitalopram in dieser Altersgruppe nur einen Anteil von 4,0%. Eine Studie berichtet von einer besseren Wirksamkeit von Escitalopram im Gegensatz zu seinem Enantiomer Citalopram in der Behandlung schwerer Depressionen[121]. Dies würde anhand des niedrigen Verschreibungsanteils im Alter allerdings eher auf milde Depressionsverläufe hindeuten.

Auffällig ist auch der mit dem Alter sinkende Verschreibungsanteil von Trimipramin. Der Anteil von Trimipramin sinkt von 14,1% in der Altersklasse der 18 bis 29-Jährigen auf 4,4% in der Altersgruppe der 50 bis 59-Jährigen. Trimipramin hat im Vergleich zu anderen Trizyklika besondere Eigenschaften, da es als präsynaptischer Dopaminantagonist antipsychotische Eigenschaften hat und das serotonerge und noradrenerge System nicht auf die gleiche Weise beeinflusst wie andere Antidepressiva[122]. In der Pharmakokinetik von Trimipramin gibt es noch wissenschaftliche Unklarheiten[123]. In der *pubmed*-Datenbank konnte keine Studie gefunden werden, die die Wirksamkeit von Trimipramin in verschiedenen Altersklassen untersuchte.

Der Verschreibungsanteil von Venlafaxin war in der Altersgruppe der 60 bis 65-Jährigen mit 4% im Gegensatz zu den anderen Altersgruppen gering, dafür war aber der Anteil von Duloxetin als SSNRI mit 16% sehr hoch. Die Gründe hierfür bleiben spekulativ. Möglicherweise kann dies durch andere Krankheiten erklärt werden, für die diese beiden Wirkstoffe ebenfalls eine Therapieindikation darstellen. So ist Venlafaxin neben der Depression auch zugelassen für die Behandlung der generalisierten Angststörung, sozialen Phobie und der Panikstörung[121]. Duloxetin ist ebenfalls zur Behandlung von Symptomen der diabetischen Polyneuropathie und zur Therapie der Stressinkontinenz zugelassen[121]. Da die Inzidenz von Angststörungen mit zunehmendem Alter eher abnehmen soll und die diabetische Polyneuropathie eher ein Problem des höheren Alters ist, könnten diese zusätzlichen Therapieindikationen die unterschiedlichen Verschreibungsanteile von Venlafaxin und Duloxetin erklären[124].

Paroxetin hatte mit 8,7% den weitaus größten Verschreibungsanteil in der Altersklasse 40 bis 49 Jahre. Paroxetin soll in der zusätzlichen Behandlung komorbider Angststörungen wirksamer sein als andere Antidepressiva[125]. In der *pubmed*-Datenbank konnten keine Studien gefunden werden, die die Wirksamkeit von Paroxetin in verschiedenen Altersklassen untersuchten. Möglicherweise spielen hier individuelle Anwendungserfahrungen der behandelnden Ärzte eine große Rolle.

Agomelatin wurde häufig und durchgängig in allen Altersklassen verordnet, Bupropion wurde am häufigsten in der jüngsten Altersklasse verordnet. Trazodon wurde am häufigsten in der Altersklasse der 40 bis 49-Jährigen verordnet, hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied zu den anderen Altersklassen. Auch hier konnte jedoch in der *pubmed*-Datenbank keine Studie zur Wirksamkeit von Trazodon in verschiedenen Altersklassen gefunden werden.

Für Clomipramin und Fluoxetin konnten in der *pubmed*-Datenbank ebenfalls keine Studien gefunden werden, die die Wirksamkeit zwischen verschiedenen Altersklassen untersuchten. Für Fluvoxamin wurde ein größerer Effekt bei Patienten unter 49 Jahren im Vergleich zu über 50-Jährigen beschrieben, das Alter soll einen Einfluss auf die Ansprechrate bei Fluvoxamintherapie haben[126,127]. In unserer Studie wurde Fluvoxamin allerdings allein in der Altersklasse der 60- bis 65-Jährigen verordnet.

Der Anteil der Mirtazapinverschreibungen war mit 20% in der Altersklasse der 60 bis 65-Jährigen fast doppelt so hoch wie in der Altersklasse der 18 bis 29-Jährigen. Der Anteil an Mirtazapinverschreibungen nimmt mit dem Alter zu, es zeigen sich aber keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Altersklassen. Eventuell präferieren junge Leute eher andere Wirkstoffe, bei denen eine Gewichtszunahme als primäre UAW nicht im Vordergrund steht. Dieses Ergebnis widerspricht aber der Überlegung, dass Mirtazapin im höheren Alter in geringerem Maße verschrieben wird, da es durch die Gewichtszunahme bei gleichzeitig im Alter erhöhtem Risiko für Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie zur Entwicklung eines metabolischen Syndroms beitragen könnte. Andererseits ist Mirtazapin möglicherweise besser verträglich als die älteren

Trizyklika, die mit zunehmendem Alter aufgrund ihrer anticholinergen Nebenwirkungen und höheren Toxizität häufiger kontraindiziert sind. Mit höherem Alter steigt generell die Gefahr für Nebenwirkungen und Arzneimittelinteraktionen[128]. Mirtazapin zeigt ein geringeres Risiko für Arzneimittelinteraktionen, weshalb es für eine Polytherapie gut geeignet zu sein scheint[129]. Mirtazapin zeigt ein einzigartiges Nebenwirkungsprofil ohne direkte kardiale UAW und ohne Auswirkung auf sexuelle Funktionen[130,131].

Insgesamt wurde die Hypothese unterschiedlicher Medikation in der Kombinationstherapie in verschiedenen Altersklassen für die Wirkstoffverordnung bestätigt, nicht jedoch für die Verordnung der Antidepressivagruppen.

5. Vorteile und Grenzen dieser Studie

Die Repräsentativität dieser Studie ist durch Beschränkung auf eine lokale Klinik für andere Regionen und Behandlungssettings eingeschränkt. Diese Studie findet an einer universitären westdeutschen Klinik mit Zuständigkeit für eine hauptsächlich städtische Bevölkerungsgruppe statt. Die Ergebnisse könnten somit nicht repräsentativ für eine eher ländlich lebende Bevölkerung oder für eine nicht universitäre Klinik bzw. universitären Kliniken zugehörige Krankenhäuser sein, da unterschiedliche Kliniken unterschiedliche Verordnungsgewohnheiten und –präferenzen haben können. Universitätskliniken sind im Gegensatz zu Landeskrankenhäusern für eine andere Bevölkerungsstruktur zuständig und behandeln aufgrund ihres überregionalen Versorgungsanteils ein größeres Fallspektrum[21]. So haben zum Beispiel Stadtbewohner und Menschen, die in Mietwohnungen leben, ein höheres Depressionsrisiko als Menschen, die im ländlichen Bereich und in Eigenheimen leben[132]. Diese Studie wurde in Nordrhein-Westfalen durchgeführt, was bedeutet, dass die Ergebnisse für andere Bundesländer nicht repräsentativ sein könnten.

Die Begrenzung auf eine Klinik kann zur Folge haben, dass Verordnungsgewohnheiten von wenigen Behandelnden dargestellt werden.

Es wurde in dieser Studie nicht untersucht, wie erfolgreich die antidepressive Kombinationstherapie war bzw. mit welchen Nebenwirkungen und Risiken sie einherging. Es wurden keine Dosierungen einbezogen.

Unseres Wissens nach gibt es bisher keine Studien, in denen Einflussfaktoren (Alter und Geschlecht) auf die Art der verschriebenen antidepressiven Kombinationstherapie untersucht wurden. Auch gibt es nur wenige Studien, die mögliche Einflussfaktoren auf die Indikationsstellung zur antidepressiven Kombinationsbehandlung untersucht haben.

Ein positiver Aspekt der Studie ist, dass anhand der Routinedaten Alter, Geschlecht und Aufenthaltsdauer der Patienten Zusammenhänge mit der zugrundeliegenden Therapieform (Mono- oder Kombinationstherapie) dargestellt werden können und sich durch das elektronische

Verordnungssystem eine hohe Datenqualität der erfassten Verordnungen ergibt[133]. Es erfolgt eine genaue Erfassung der Medikation mittels direktem Abgleich durch das Medikamentenmodul des Krankenhausinformationssystems.

Außerdem wurde im Gegensatz zu Stichtagserhebungen die Medikation zum Entlasszeitpunkt bestimmt, was die Wahrscheinlichkeit der Erfassung von Kombinationsbehandlungen zum Zwecke medikamentöser Therapieumstellungen reduziert[133].

6. Ausblick

Da die Beschränkung auf eine Klinik die Repräsentativität für andere Regionen und andere Behandlungssettings einschränkt und somit eventuell Verordnungspräferenzen von nur wenigen Behandelnden dargestellt werden, ist eine Ausweitung des Projektes auf die Ebene des Klinikverbundes geplant. So können auch überregionale Effekte erfasst werden und so ein Beitrag zur Verordnungsanalyse und Qualitätssicherung geleistet werden. So könnte auch ermittelt werden, inwieweit in anderen psychiatrischen Kliniken leitliniengerecht therapiert wird.

Eine Fortführung der Untersuchungen dieser Studie für die folgenden Jahre sowie eine weitere retrospektive Analyse der vorherigen Jahre wäre interessant, um die Prävalenz antidepressiver Kombinationstherapien in früheren und folgenden Jahren zu erfassen und einen möglichen Trend bzw. Veränderungen im Verschreibungsverhalten von Kombinationstherapien feststellen zu können.

Obwohl nach dieser Studie keine Unterschiede in der geschlechtsspezifischen Behandlung gefunden wurden, könnten individualisierte Therapieansätze hilfreich sein, um häufige Medikamentenwechsel und polypragmatische Kombinationstherapien zu vermeiden[133]. Es besteht Bedarf für weitere Forschung in Bezug auf geschlechts- und altersspezifische Unterschiede im Krankheitsverlauf und deren Bedeutung in der Therapie depressiver Erkrankungen sowie für eine Analyse weiterer soziodemographischer Merkmale und klinischen Variablen als Einflussfaktoren auf die Therapiewahl.

Insgesamt ist die Kombinationsbehandlung mit Antidepressiva noch unzureichend erforscht, die wissenschaftliche Evidenz hängt der klinischen Praxis deutlich hinterher. Kombinationstherapien werden im klinischen Alltag häufig eingesetzt, was einem geringen Empfehlungsgrad der Leitlinie gegenüber steht. Es besteht eine Diskrepanz zwischen wissenschaftlichem Wissen und Verschreibungsmustern antidepressiver Kombinationen an psychiatrischen Kliniken.

Es besteht deshalb Bedarf für prospektive, randomisierte, kontrollierte Studien, die die Wirksamkeit von Kombinationstherapien gegenüber Monotherapien und Placebo zweifelsfrei belegen.

Weiterhin wäre eine Forschung an Medikamenten, die in der Behandlung schwerer, therapieresistenter Depressionen besonders wirksam sind, sinnvoll. Einige Studien berichten zur Behandlung therapieresistenter Depressionen von N-methyl-Aspartat-Glutamat-Rezeptor-Antagonisten und der intravenösen Applikation von Ketamin als mögliche zukünftige Behandlungsmöglichkeiten[134–136].

Aus diesen Forschungsergebnissen sollten eindeutige Richtlinien und Leitlinienempfehlungen entwickelt werden, die den Arzt im Umgang mit therapieresistenten Depressionen und Verschreibung einer Kombinationstherapie unterstützen. Es sollte in Zukunft möglich sein, Leitlinien zu entwickeln, die bei der Entscheidung helfen, wann welcher Patient auf welche eingesetzte Antidepressivakombination in welcher Dosierung am besten profitiert.

7. Literaturverzeichnis

1. DGPPN, BÄK, KBV, AWMF, AkdÄ, BPTK, BApK, DAGSHG, DEGAM, DGPM, DGPs, DGRW (Hrsg.) für die Leitliniengruppe Unipolare Depression*. S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression –Langfassung, 2. Auflage. 2015. Version 2.
2. Wittchen H, Jacobi F, Klose M, Ryl L. Gesundheitsberichterstattung des Bundes – Depressive Erkrankungen. Robert Koch-Institut: Berlin, 2010.
3. Laux G. Depressive Störungen. In: Möller H-J., Laux G., Kapfhammer H-P. ,Hrsg.. Psychiatrie und Psychotherapie. Band 2, 3. Aufl., Heidelberg: Springer; 2007: S.400-455.
4. DAK Gesundheitsreport, Hrsg.. Analyse der Arbeitsunfähigkeitsdaten. Die Rushhour des Lebens. Gesundheit im Spannungsfeld von Job, Karriere und Familie. DAK Gesundheit, Hamburg, 2014.
5. Statistisches Bundesamt, Hrsg.. Gesundheit: Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen (einschl. Sterbe- und Stundenfälle). Fachserie 12, Reihe 6.2.1. Wiesbaden, 2013.
6. Berger M. Psychische Erkrankungen- Klinik und Therapie. München: Urban & Fischer; 2004.
7. DGPPN, BÄK, KBV, AWMF, AkdÄ, BPTK, BApK, DAGSHG, DEGAM, DGPM, DGPs, DGRW (Hrsg.) für die Leitliniengruppe Unipolare Depression*. S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression-Kurzfassung, 1. Auflage 2009. DGPPN, ÄZQ, AWMF - Berlin, Düsseldorf 2009.
8. Bauer M. Vorgehen bei Nichtansprechen auf Antidepressiva. In: Hans-Jürgen Möller, Hrsg.. Therapie psychischer Erkrankungen. 3. Aufl.. Stuttgart: Thieme; 2006: S. 437-446.
9. Harris EC, Barraclough B. Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis. Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci. 1997 Mar;170:205–28.
10. Blier P. Optimal use of antidepressants: When to act? J. Psychiatry Neurosci. JPN. 2009 Jan;34(1):80.
11. Rocha FL, Fuzikawa C, Riera R, Hara C. Combination of antidepressants in the treatment of major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. J. Clin. Psychopharmacol. 2012 Apr;32(2):278–81.
12. Kingsbury SJ, Yi D, Simpson GM. Psychopharmacology: rational and irrational polypharmacy. Psychiatr. Serv. Wash. DC. 2001 Aug;52(8):1033–6.
13. National Association of State Mental Health Program Directors' (NASMHPD, Hrsg.): NASMHPD Medical Directors' Technical Report on Psychiatric Polypharmacy. Virginia (USA), Sept. 2001.
14. Kukreja S, Kalra G, Shah N, Shrivastava A. Polypharmacy In Psychiatry: A Review. Mens Sana Monogr. 2013;11(1):82–99.
15. Gieseke S. Polypharmazie: Sieben auf einen Streich. Deutsche Ärztezeitung. 2013.
16. Rohrer JE, Garrison G, Oberhelman SA, Meunier MR. Epidemiology of polypharmacy among family medicine patients at hospital discharge. J. Prim. Care Community Health. 2013 Apr 1;4(2):101–5.
17. Möller H-J, Seemüller F, Schennach-Wolff R, Stübner S, Rüter E, Grohmann R. History, background, concepts and current use of comedication and polypharmacy in

- psychiatry. *Int. J. Neuropsychopharmacol. Off. Sci. J. Coll. Int. Neuropsychopharmacol. CINP.* 2014 Jul;17(7):983–96.
18. De las Cuevas C, Sanz EJ. Polypharmacy in psychiatric practice in the Canary Islands. *BMC Psychiatry.* 2004 Jul 5;4:18.
 19. Rittmannsberger H. The use of drug monotherapy in psychiatric inpatient treatment. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2002 Apr;26(3):547–51.
 20. Mojtabai R, Olfson M. National trends in psychotropic medication polypharmacy in office-based psychiatry. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2010 Jan;67(1):26–36.
 21. Schmidt-Kraepelin C, Puschner B, Loos S, Janssen B. Antipsychotic polypharmacy in high-utilising patients with schizophrenia. *Psychiatr. Prax.* 2013 Oct;40(7):380–4.
 22. Preskorn SH, Lacey RL. Polypharmacy: when is it rational? *J. Psychiatr. Pract.* 2007 Mar;13(2):97–105.
 23. Hahn M, Braus DF. Psychiatric polypharmacy: hazard through drug-drug-interaction and possibilities for prevention. *Versicherungsmedizin Hrsg. Von Verband Lebensversicher.-Unternehm. EV Verband Priv. Krankenversicher.* 2012 Sep 1;64(3):127–31.
 24. Misawa F, Shimizu K, Fujii Y, Miyata R, Koshiishi F, Kobayashi M, Shida H, Oguchi Y, Okumura Y, Ito H, Kayama M, Kashima H. Is antipsychotic polypharmacy associated with metabolic syndrome even after adjustment for lifestyle effects?: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry.* 2011 Jul 26;11:118.
 25. Schmauss, M., Messer, T.: Kombination von Antidepressiva- eine sinnvolle Behandlungsstrategie bei therapieresistenten Depressionen. *Fortschr. Neurol. Psychiat.* 77, 2009: 316-325.
 26. Martin-Lopez LM, Rojo JE, Gibert K, Martin JC, Sperry L, Duno L, Bulbena A, Vallejo J. The Strategy of Combining Antidepressants in the Treatment of Major Depression: Clinical Experience in Spanish Outpatients. *Depress. Res. Treat.* 2011.
 27. Horgan D, Dodd S. Combination antidepressants - use by GPs and psychiatrists. *Aust. Fam. Physician.* 2011 Jun;40(6):397–400.
 28. Dodd S, Horgan D, Malhi GS, Berk M. To combine or not to combine? A literature review of antidepressant combination therapy. *J. Affect. Disord.* 2005 Dec;89(1–3):1–11.
 29. Lam RW, Wan DDC, Cohen NL, Kennedy SH. Combining antidepressants for treatment-resistant depression: a review. *J. Clin. Psychiatry.* 2002 Aug;63(8):685–93.
 30. Lopes Rocha F, Fuzikawa C, Riera R, Ramos MG, Hara C. Antidepressant combination for major depression in incomplete responders--a systematic review. *J. Affect. Disord.* 2013 Jan 10;144(1–2):1–6.
 31. Ferreri M, Lavergne F, Berlin I, Payan C, Puech AJ. Benefits from mianserin augmentation of fluoxetine in patients with major depression non-responders to fluoxetine alone. *Acta Psychiatr. Scand.* 2001 Jan;103(1):66–72.
 32. Fava M, Alpert J, Nierenberg A, Lagomasino I, Sonawalla S, Tedlow J, Worthington J, Baer L, Rosenbaum JF. Double-blind study of high-dose fluoxetine versus lithium or desipramine augmentation of fluoxetine in partial responders and nonresponders to fluoxetine. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2002 Aug;22(4):379–87.
 33. Licht RW, Qvitzau S. Treatment strategies in patients with major depression not responding to first-line sertraline treatment. A randomised study of extended duration of

- treatment, dose increase or mianserin augmentation. *Psychopharmacology (Berl.)*. 2002 May;161(2):143–51.
34. Carpenter LL, Yasmin S, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of antidepressant augmentation with mirtazapine. *Biol. Psychiatry*. 2002 Jan 15;51(2):183–8.
 35. Nelson JC, Mazure CM, Jatlow PI, Bowers MB, Price LH. Combining norepinephrine and serotonin reuptake inhibition mechanisms for treatment of depression: a double-blind, randomized study. *Biol. Psychiatry*. 2004 Feb 1;55(3):296–300.
 36. Raisi F, Habibi N, Nasehi AA, Akhondzadeh S. Combination of citalopram and nortriptyline in the treatment of severe major depression: a double-blind, placebo-controlled trial. *Therapy*. 2007 Mar;4(2):187–92.
 37. Blier P, Gobbi G, Turcotte JE, de Montigny C, Boucher N, Hébert C, Debonnel G. Mirtazapine and paroxetine in major depression: a comparison of monotherapy versus their combination from treatment initiation. *Eur. Neuropsychopharmacol. J. Eur. Coll. Neuropsychopharmacol.* 2009 Jul;19(7):457–65.
 38. Blier P, Ward HE, Tremblay P, Laberge L, Hébert C, Bergeron R. Combination of antidepressant medications from treatment initiation for major depressive disorder: a double-blind randomized study. *Am. J. Psychiatry*. 2010 Mar;167(3):281–8.
 39. Rush AJ. Combining antidepressant medications: a good idea? *Am. J. Psychiatry*. 2010 Mar;167(3):241–3.
 40. El-Mallakh RS, Kaur G, Lippman S. Placebo group needed for interpretation of combination trial. *Am. J. Psychiatry*. 2010 Aug;167(8):996–997.
 41. Rush AJ, Trivedi MH, Stewart JW, Nierenberg AA, Fava M, Kurian BT, Warden D, Morris DW, Luther JF, Husain MM, Cook IA, Shelton RC, Lesser IM, Kornstein SG, Wisniewski SR. Combining medications to enhance depression outcomes (CO-MED): acute and long-term outcomes of a single-blind randomized study. *Am. J. Psychiatry*. 2011 Jul;168(7):689–701.
 42. Zimmerman M, Posternak M, Friedman M, Attiullah N, Baymiller S, Boland R, Berlowitz S, Rahman S, Uy K, Singer S. Which factors influence psychiatrists' selection of antidepressants? *Am. J. Psychiatry*. 2004 Jul;161(7):1285–9.
 43. Bauer M, Monz BU, Montejo AL, Quail D, Dantchev N, Demyttenaere K, Garcia-Cebrian A, Grassi L, Perahia DGS, Reed C, Tylee A. Prescribing patterns of antidepressants in Europe: results from the Factors Influencing Depression Endpoints Research (FINDER) study. *Eur. Psychiatry J. Assoc. Eur. Psychiatr.* 2008 Jan;23(1):66–73.
 44. Kornstein SG, Schatzberg AF, Thase ME, Yonkers KA, McCullough JP, Keitner GI, Gelenberg AJ, Ryan CE, Hess AL, Harrison W, Davis SM, Keller MB. Gender differences in chronic major and double depression. *J. Affect. Disord.* 2000 Oct;60(1):1–11.
 45. Marcus SM, Young EA, Kerber KB, Kornstein S, Farabaugh AH, Mitchell J, Wisniewski SR, Balasubramani GK, Trivedi MH, Rush AJ. Gender differences in depression: findings from the STAR*D study. *J. Affect. Disord.* 2005 Aug;87(2–3):141–50.
 46. Oquendo MA, Turret J, Grunebaum MF, Burke AK, Poh E, Stevenson E, Mann JJ, Galfalvy H. Sex differences in clinical predictors of depression: a prospective study. *J. Affect. Disord.* 2013 Sep 25;150(3):1179–83.
 47. Gorman JM. Gender differences in depression and response to psychotropic medication. *Gend. Med.* 2006 Jun;3(2):93–109.

48. Simonds VM, Whiffen VE. Are gender differences in depression explained by gender differences in co-morbid anxiety? *J. Affect. Disord.* 2003 Dec;77(3):197–202.
49. Young EA, Kornstein SG, Marcus SM, Harvey AT, Warden D, Wisniewski SR, Balasubramani GK, Fava M, Trivedi MH, John Rush A. Sex differences in response to citalopram: a STAR*D report. *J. Psychiatr. Res.* 2009 Feb;43(5):503–11.
50. Scheibe S, Preuschhof C, Cristi C, Bagby RM. Are there gender differences in major depression and its response to antidepressants? *J. Affect. Disord.* 2003 Aug;75(3):223–35.
51. Grigoriadis S, Robinson GE. Gender issues in depression. *Ann. Clin. Psychiatry Off. J. Am. Acad. Clin. Psychiatr.* 2007 Dec;19(4):247–55.
52. Baca E, Garcia-Garcia M, Porrás-Chavarino A. Gender differences in treatment response to sertraline versus imipramine in patients with nonmelancholic depressive disorders. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2004 Jan;28(1):57–65.
53. Khan A, Brodhead AE, Schwartz KA, Kolts RL, Brown WA. Sex differences in antidepressant response in recent antidepressant clinical trials. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2005 Aug;25(4):318–24.
54. Parker G, Parker K, Austin MP, Mitchell P, Brotchie H. Gender differences in response to differing antidepressant drug classes: two negative studies. *Psychol. Med.* 2003 Nov;33(8):1473–7.
55. Keers R, Aitchison KJ. Gender differences in antidepressant drug response. *Int. Rev. Psychiatry Abingdon Engl.* 2010;22(5):485–500.
56. McHenry J, Carrier N, Hull E, Kabbaj M. Sex differences in anxiety and depression: role of testosterone. *Front. Neuroendocrinol.* 2014 Jan;35(1):42–57.
57. Pajer K. New strategies in the treatment of depression in women. *J. Clin. Psychiatry.* 1995;56 Suppl 2:30–7.
58. Halbreich U, Kahn LS. Role of estrogen in the aetiology and treatment of mood disorders. *CNS Drugs.* 2001;15(10):797–817.
59. Pinto-Meza A, Usall J, Serrano-Blanco A, Suárez D, Haro JM. Gender differences in response to antidepressant treatment prescribed in primary care. Does menopause make a difference? *J. Affect. Disord.* 2006 Jul;93(1–3):53–60.
60. Dalla C, Pitychoutis PM, Kokras N, Papadopoulou-Daifoti Z. Sex differences in animal models of depression and antidepressant response. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2010 Mar;106(3):226–33.
61. Sclar DA, Robison LM, Skaer TL, Galin RS. What factors influence the prescribing of antidepressant pharmacotherapy? An assessment of national office-based encounters. *Int. J. Psychiatry Med.* 1998;28(4):407–19.
62. Kessler RC, Birnbaum H, Bromet E, Hwang I, Sampson N, Shahly V. Age differences in major depression: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *Psychol. Med.* 2010 Feb;40(2):225–37.
63. Kennedy GJ, Kelman HR, Thomas C. The emergence of depressive symptoms in late life: the importance of declining health and increasing disability. *J. Community Health.* 1990 Apr;15(2):93–104.

64. Procyshyn RM, Kennedy NB, Tse G, Thompson B. Antipsychotic polypharmacy: a survey of discharge prescriptions from a tertiary care psychiatric institution. *Can. J. Psychiatry Rev. Can. Psychiatr.* 2001 May;46(4):334–9.
65. Linde K, Mulrow CD. St John's wort for depression. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000;(2).
66. Linde K, Berner MM, Kriston L. St John's wort for major depression. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008;(4).
67. Grobler AC, Matthews G, Molenberghs G. The impact of missing data on clinical trials: a re-analysis of a placebo controlled trial of *Hypericum perforatum* (St Johns wort) and sertraline in major depressive disorder. *Psychopharmacology (Berl.)*. 2014 May;231(9):1987–99.
68. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Hrsg.. Bupropion, Mirtazapin und Reboxetin bei der Behandlung der Depression. Köln, 2009.
69. Faul F, Erdfelder E, Lang A-G, Buchner A. G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav. Res. Methods.* 2007 May;39(2):175–91.
70. LVR-Klinikum Düsseldorf, Kliniken der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Hrsg.. Strukturierter Qualitätsbericht gemäß § 137 Abs. 3 Satz 1 Nr. 4 SGB V für das Berichtsjahr 2010. Düsseldorf, 2010.
71. de la Gándara J, Agüera L, Rojo JE, Ros S, de Pedro JM. Use of antidepressant combinations: which, when and why? Results of a Spanish survey. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.* 2005;(428):32–6.
72. Agüera LF, Rojo JE, Ros S, de la Gándara J, de Pedro JM. Antidepressant combinations: epidemiological considerations. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.* 2005;(428):7–10, 36.
73. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde DGPPN (Hrsg.) S3 Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie. Band 1- Behandlungsleitlinie Schizophrenie. Steinkopff-Verlag, Darmstadt, November 2005.
74. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Thibaut F, Möller H-J, World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Task Force on Treatment Guidelines for Schizophrenia. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *World J. Biol. Psychiatry Off. J. World Fed. Soc. Biol. Psychiatry.* 2012 Jul;13(5):318–78.
75. Wobrock T, Falkai P. Medikamentöse Behandlung bei Neuroleptikaresistenz. In: Hans-Jürgen Möller, Hrsg.. Therapie psychischer Erkrankungen. 3. Aufl.. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2006, S. 249-261.
76. Marić NP, Stojiljković DJ, Pavlović Z, Jasović-Gamsić M. Factors influencing the choice of antidepressants: a study of antidepressant prescribing practice at University Psychiatric Clinic in Belgrade. *Vojnosanit. Pregl. Mil.-Med. Pharm. Rev.* 2012 Apr;69(4):308–13.
77. Uchida N, Chong M-Y, Tan CH, Nagai H, Tanaka M, Lee M-S, Fujii S, Yang S-Y, Si T, Sim K, Wei H, Ling HY, Nishimura R, Kawaguchi Y, Edwards G, Sartorius N, Shinfuku N. International study on antidepressant prescription pattern at 20 teaching hospitals and major psychiatric institutions in East Asia: Analysis of 1898 cases from China, Japan, Korea, Singapore and Taiwan. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2007 Oct;61(5):522–8.

78. Bae K-Y, Kim S-W, Kim J-M, Shin I-S, Yoon J-S, Jung S-W, Lee M-S, Yim H-W, Jun T-Y. Antidepressant prescribing patterns in Korea: results from the clinical research center for depression study. *Psychiatry Investig.* 2011 Sep;8(3):234–44.
79. Grover S, Avasth A, Kalita K, Dalal PK, Rao GP, Chadda RK, Lakdawala B, Bang G, Chakraborty K, Kumar S, Singh PK, Kathuria P, Thirunavukarasu M, Sharma PSVN, Harish T, Shah N, Deka K. IPS multicentric study: Antidepressant prescription patterns. *Indian J. Psychiatry.* 2013 Jan;55(1):41–5.
80. Ufer M, Meyer SA, Junge O, Selke G, Volz HP, Hedderich J, Gleiter CH. Patterns and prevalence of antidepressant drug use in the German state of Baden-Wuerttemberg: a prescription-based analysis. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2007 Oct;16(10):1153–60.
81. Akiskal HS, Benazzi F, Perugi G, Rihmer Z. Agitated “unipolar” depression re-conceptualized as a depressive mixed state: implications for the antidepressant-suicide controversy. *J. Affect. Disord.* 2005 Apr;85(3):245–58.
82. Maj M, Pirozzi R, Magliano L, Fiorillo A, Bartoli L. Agitated “unipolar” major depression: prevalence, phenomenology, and outcome. *J. Clin. Psychiatry.* 2006 May;67(5):712–9.
83. Papakostas GI, Fava M. A meta-analysis of clinical trials comparing the serotonin (5HT)-2 receptor antagonists trazodone and nefazodone with selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of major depressive disorder. *Eur. Psychiatry J. Assoc. Eur. Psychiatr.* 2007 Oct;22(7):444–7.
84. Altamura AC, Mauri MC, Rudas N, Carpiello B, Montanini R, Perini M, Scapicchio PL, Hadjichristos C, Carucci G, Minervini M. Clinical activity and tolerability of trazodone, mianserin, and amitriptyline in elderly subjects with major depression: a controlled multicenter trial. *Clin. Neuropharmacol.* 1989;12 Suppl 1:S25-33; S34-37.
85. Fagiolini A, Comandini A, Catena Dell’Osso M, Kasper S. Rediscovering trazodone for the treatment of major depressive disorder. *CNS Drugs.* 2012 Dec;26(12):1033–49.
86. Frecska E. Trazodone—its multifunctional mechanism of action and clinical use. *Neuropsychopharmacol. Hung. Magy. Pszichofarmakologiai Egyesulet Lapja Off. J. Hung. Assoc. Psychopharmacol.* 2010 Dec;12(4):477–82.
87. Nutt D, Wilson S, Paterson L. Sleep disorders as core symptoms of depression. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2008 Sep;10(3):329–36.
88. Dubovsky SL, Warren C. Agomelatine, a melatonin agonist with antidepressant properties. *Expert Opin. Investig. Drugs.* 2009 Oct;18(10):1533–40.
89. Howland RH. A benefit-risk assessment of agomelatine in the treatment of major depression. *Drug Saf. Int. J. Med. Toxicol. Drug Exp.* 2011 Sep 1;34(9):709–31.
90. Kasper S, Hamon M. Beyond the monoaminergic hypothesis: agomelatine, a new antidepressant with an innovative mechanism of action. *World J. Biol. Psychiatry Off. J. World Fed. Soc. Biol. Psychiatry.* 2009;10(2):117–26.
91. Laimer M, Kramer-Reinstadler K, Rauchenzauner M, Lechner-Schoner T, Strauss R, Engl J, Deisenhammer EA, Hinterhuber H, Patsch JR, Ebenbichler CF. Effect of mirtazapine treatment on body composition and metabolism. *J. Clin. Psychiatry.* 2006 Mar;67(3):421–4.
92. Song HR, Woo YS, Wang H-R, Shim I-H, Jun T-Y, Bahk W-M. Does mirtazapine interfere with naturalistic diabetes treatment? *J. Clin. Psychopharmacol.* 2014 Oct;34(5):588–94.

93. Alam A, Voronovich Z, Carley JA. A Review of Therapeutic Uses of Mirtazapine in Psychiatric and Medical Conditions. *Prim. Care Companion CNS Disord.* 2013;15(5).
94. Barbui C, Hotopf M. Amitriptyline v. the rest: still the leading antidepressant after 40 years of randomised controlled trials. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 2001 Feb;178:129–44.
95. Barbui C, Guaiana G, Hotopf M. Amitriptyline for inpatients and SSRIs for outpatients with depression? Systematic review and meta-regression analysis. *Pharmacopsychiatry.* 2004 May;37(3):93–7.
96. Venkatakrishnan K, Greenblatt DJ, von Moltke LL, Schmider J, Harmatz JS, Shader RI. Five distinct human cytochromes mediate amitriptyline N-demethylation in vitro: dominance of CYP 2C19 and 3A4. *J. Clin. Pharmacol.* 1998 Feb;38(2):112–21.
97. Nierenberg AA, Papakostas GI, Petersen T, Kelly KE, Iacoviello BM, Worthington JJ, Tedlow J, Alpert JE, Fava M. Nortriptyline for treatment-resistant depression. *J. Clin. Psychiatry.* 2003 Jan;64(1):35–9.
98. Möller-Leimkühler AM. Men and depression: gender-related help-seeking behavior. *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* 2000 Nov;68(11):489–95.
99. Bertakis KD, Azari R, Helms LJ, Callahan EJ, Robbins JA. Gender differences in the utilization of health care services. *J. Fam. Pract.* 2000 Feb;49(2):147–52.
100. Bertakis KD, Azari R. Patient gender differences in the prediction of medical expenditures. *J. Womens Health* 2002. 2010 Oct;19(10):1925–32.
101. Redondo-Sendino Á, Guallar-Castillón P, Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F. Gender differences in the utilization of health-care services among the older adult population of Spain. *BMC Public Health.* 2006 Jun 16;6(1):155.
102. Geitona M, Zavras D, Kyriopoulos J. Determinants of healthcare utilization in Greece: implications for decision-making. *Eur. J. Gen. Pract.* 2007;13(3):144–50.
103. Travassos C, Viacava F, Pinheiro R, Brito A. [Utilization of health care services in Brazil: gender, family characteristics, and social status]. *Rev. Panam. Salud Pública Pan Am. J. Public Health.* 2002 Jun;11(5–6):365–73.
104. Ladwig KH, Marten-Mittag B, Formanek B, Dammann G. Gender differences of symptom reporting and medical health care utilization in the German population. *Eur. J. Epidemiol.* 2000 Jun;16(6):511–8.
105. Vaidya V, Partha G, Karmakar M. Gender differences in utilization of preventive care services in the United States. *J. Womens Health* 2002. 2012 Feb;21(2):140–5.
106. Rhodes AE, Goering PN, To T, Williams JI. Gender and outpatient mental health service use. *Soc. Sci. Med.* 1982. 2002 Jan;54(1):1–10.
107. Kovess-Masfety V, Boyd A, van de Velde S, de Graaf R, Vilagut G, Haro JM, Florescu S, O'Neill S, Weinberg L, Alonso J, EU-WMH investigators. Are there gender differences in service use for mental disorders across countries in the European Union? Results from the EU-World Mental Health survey. *J. Epidemiol. Community Health.* 2014 Jul;68(7):649–56.
108. Mackenzie CS, Gekoski WL, Knox VJ. Age, gender, and the underutilization of mental health services: the influence of help-seeking attitudes. *Aging Ment. Health.* 2006 Nov;10(6):574–82.

109. Nam SK, Chu HJ, Lee MK, Lee JH, Kim N, Lee SM. A meta-analysis of gender differences in attitudes toward seeking professional psychological help. *J. Am. Coll. Health J ACH*. 2010;59(2):110–6.
110. Oliver MI, Pearson N, Coe N, Gunnell D. Help-seeking behaviour in men and women with common mental health problems: cross-sectional study. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci*. 2005 Apr;186:297–301.
111. Möller-Leimkühler AM. The gender gap in suicide and premature death or: why are men so vulnerable? *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci*. 2003 Feb;253(1):1–8.
112. Kornstein SG, Schatzberg AF, Thase ME, Yonkers KA, McCullough JP, Keitner GI, Gelenberg AJ, Ryan CE, Hess AL, Harrison W, Davis SM, Keller MB. Gender differences in chronic major and double depression. *J. Affect. Disord*. 2000 Oct;60(1):1–11.
113. Mangoni AA, Jackson SHD. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br. J. Clin. Pharmacol*. 2004 Jan;57(1):6–14.
114. Routledge PA, O'Mahony MS, Woodhouse KW. Adverse drug reactions in elderly patients. *Br. J. Clin. Pharmacol*. 2004 Feb;57(2):121–6.
115. Mangoni AA, Jackson SHD. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br. J. Clin. Pharmacol*. 2004 Jan;57(1):6–14.
116. Bauer M, Pfennig A, Severus E, Whybrow PC, Angst J, Möller H-J, World Federation of Societies of Biological Psychiatry. Task Force on Unipolar Depressive Disorders. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. *World J. Biol. Psychiatry Off. J. World Fed. Soc. Biol. Psychiatry*. 2013 Jul;14(5):334–85.
117. Sühs K-W, Correll C, Eberlein CK, Pul R, Frieling H, Bleich S, Kahl KG. Combination of agomelatine and bupropion for treatment-resistant depression: results from a chart review study including a matched control group. *Brain Behav*. 2015 Apr;5(4).
118. Zisook S, Rush AJ, Haight BR, Clines DC, Rockett CB. Use of bupropion in combination with serotonin reuptake inhibitors. *Biol. Psychiatry*. 2006 Feb 1;59(3):203–10.
119. Kornstein SG, Wohlreich MM, Mallinckrodt CH, Watkin JG, Stewart DE. Duloxetine efficacy for major depressive disorder in male vs. female patients: data from 7 randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J. Clin. Psychiatry*. 2006 May;67(5):761–70.
120. Stewart DE, Wohlreich MM, Mallinckrodt CH, Watkin JG, Kornstein SG. Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: comparisons of safety and tolerability in male and female patients. *J. Affect. Disord*. 2006 Aug;94(1–3):183–9.
121. Laux G. Spezielles zu den einzelnen Antidepressiva. In: Hans-Jürgen Möller, Hrsg.. *Therapie psychischer Erkrankungen*. 3. Aufl.. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2006, S. 376–384.
122. Kirchheiner J, Müller G, Meineke I, Wernecke K-D, Roots I, Brockmöller J. Effects of polymorphisms in CYP2D6, CYP2C9, and CYP2C19 on trimipramine pharmacokinetics. *J. Clin. Psychopharmacol*. 2003 Oct;23(5):459–66.
123. Scott KM, Von Korff M, Alonso J, Angermeyer M, Bromet EJ, Bruffaerts R, de Girolamo G, de Graaf R, Fernandez A, Gureje O, He Y, Kessler RC, Kovess V, Levinson D, Medina-Mora ME, Mneimneh Z, Browne MAO, Posada-Villa J, Tachimori H, Williams D.

- Age patterns in the prevalence of DSM-IV depressive/anxiety disorders with and without physical co-morbidity. *Psychol. Med.* 2008 Nov;38(11):1659–69.
124. Meltzer H, Gill B, Hinds K, Petticrew M. The prevalence of psychiatric morbidity among adults living in institutions. *Int. Rev. Psychiatry Abingdon Engl.* 2003 May;15(1–2):129–33.
 125. Pae C-U, Patkar AA. Paroxetine: current status in psychiatry. *Expert Rev. Neurother.* 2007 Feb;7(2):107–20.
 126. Morishita S, Arita S. Differential effects of fluvoxamine, paroxetine and milnacipran for depression, especially with regard to age. *Hum. Psychopharmacol.* 2004 Aug;19(6):405–8.
 127. Morishita S, Arita S. Possible predictors of response to fluvoxamine for depression. *Hum. Psychopharmacol.* 2003 Apr;18(3):197–200.
 128. Holm KJ, Markham A. Mirtazapine: a review of its use in major depression. *Drugs.* 1999 Apr;57(4):607–31.
 129. Fawcett J, Barkin RL. Review of the results from clinical studies on the efficacy, safety and tolerability of mirtazapine for the treatment of patients with major depression. *J. Affect. Disord.* 1998 Dec;51(3):267–85.
 130. Nutt D. Mirtazapine: pharmacology in relation to adverse effects. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.* 1997;391:31–7.
 131. Yevtushenko VY, Belous AI, Yevtushenko YG, Gusinin SE, Buzik OJ, Agibalova TV. Efficacy and tolerability of escitalopram versus citalopram in major depressive disorder: a 6-week, multicenter, prospective, randomized, double-blind, active-controlled study in adult outpatients. *Clin. Ther.* 2007 Nov;29(11):2319–32.
 132. Wang JL. Rural-urban differences in the prevalence of major depression and associated impairment. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 2004 Jan;39(1):19–25.
 133. Schmidt-Kraepelin C, Horstkötter E, Zielasek J, Otten M, Cordes J. Antidepressive Combination Treatment in Patients with Severe Depressive Episode: The Practice of Prescription in a Clinical Sample 2012. *Psychiatr. Prax.* 2016 Jul 11;
 134. Zarate CA, Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA, Charney DS, Manji HK. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2006 Aug;63(8):856–64.
 135. Salvadore G, Singh JB. Ketamine as a fast acting antidepressant: current knowledge and open questions. *CNS Neurosci. Ther.* 2013 Jun;19(6):428–36.
 136. Aan Het Rot M, Zarate CA, Charney DS, Mathew SJ. Ketamine for depression: where do we go from here? *Biol. Psychiatry.* 2012 Oct 1;72(7):537–47.

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	<i>In die Auswertung einbezogene Antidepressivagruppen und Wirkstoffe</i>	26
Tabelle 2	<i>Prävalenz der antidepressiven Mono- und Kombinationstherapien am LVR- Klinikum Düsseldorf im Jahr 2012</i>	30
Tabelle 3	<i>Kenndaten zur Beschreibung des Patientenkollektivs mit Mono- und Kombinationstherapie</i>	31
Tabelle 4	<i>Anteile verordneter Antidepressivagruppen in Mono- und Kombinationstherapie</i>	33
Tabelle 5	<i>Anteile verordneter Wirkstoffe in Mono- und Kombinationstherapie</i>	34
Tabelle 6	<i>Darstellung der Geschlechterverteilung in Mono- und Kombinationstherapie</i>	36
Tabelle 7	<i>Darstellung der insgesamt verordneten Antidepressivagruppenkombinationen</i>	38
Tabelle 8	<i>Darstellung der insgesamt verordneten Wirkstoffkombinationen</i>	39
Tabelle 9	<i>Anteil der in Kombination verschriebenen Antidepressivagruppen bei Männern und Frauen</i>	41
Tabelle 10	<i>Anteil der in Kombination verordneten Wirkstoffe bei Männern und Frauen</i>	42
Tabelle 11	<i>Gruppenkombinationen bei Männern</i>	43
Tabelle 12	<i>Gruppenkombinationen bei Frauen</i>	44
Tabelle 13	<i>Gruppenkombinationen bei Männern und Frauen in % und absolut</i>	46
Tabelle 14	<i>Wirkstoffkombinationen bei Männern</i>	47
Tabelle 15	<i>Wirkstoffkombinationen bei Frauen</i>	48
Tabelle 16	<i>Verordnete Wirkstoffkombinationen bei Männern und Frauen in % und absolut</i>	49
Tabelle 17	<i>Anzahl der Behandlungsfälle mit Zweierkombination pro Altersklasse</i>	52
Tabelle 18	<i>Anteile der Antidepressivagruppen in den verschiedenen Altersklassen in %</i>	53
Tabelle 19	<i>Anteile der verordneten Wirkstoffe in verschiedenen Altersklassen in %</i>	54
Tabelle 20	<i>Gruppenkombinationen in der Altersklasse 18 bis 29 Jahre</i>	55
Tabelle 21	<i>Gruppenkombinationen in der Altersklasse 30 bis 39 Jahre</i>	56
Tabelle 22	<i>Gruppenkombinationen in der Altersklasse 40 bis 49 Jahre</i>	56
Tabelle 23	<i>Gruppenkombinationen in der Altersklasse 50 bis 59 Jahre</i>	57
Tabelle 24	<i>Gruppenkombinationen in der Altersklasse 60 bis 65 Jahre</i>	57
Tabelle 25	<i>Gruppenkombinationen in den verschiedenen Altersklassen absolut und in %</i>	59
Tabelle 26	<i>Wirkstoffkombinationen in der Altersklasse 18 bis 29 Jahre</i>	60
Tabelle 27	<i>Wirkstoffkombinationen in der Altersklasse 30 bis 39 Jahre</i>	61
Tabelle 28	<i>Wirkstoffkombinationen in der Altersklasse 40 bis 49 Jahre</i>	62
Tabelle 29	<i>Wirkstoffkombinationen in der Altersklasse 50 bis 59 Jahre</i>	63
Tabelle 30	<i>Wirkstoffkombinationen in der Altersklasse 60 bis 65 Jahre</i>	64

9. Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1. Insgesamt verordnete Antidepressivagruppenkombinationen (N = 277).</i>	38
<i>Abbildung 2. Übersicht der häufigsten Wirkstoffkombinationen (N = 277).</i>	40
<i>Abbildung 3. Antidepressivagruppenkombinationen bei Männern und Frauen in % (N = 277).</i>	45
<i>Abbildung 4. Gruppenkombinationen in den verschiedenen Altersklassen in % (N = 277).</i>	58

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

12.10.2016, Eva Horstkötter