

**AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR PSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE
DIREKTOR: PROFESSOR DR. RAINER RUPPRECHT
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG**

**Medikamentöse Behandlung depressiver
Erkrankung in süddeutschen Versorgungskrankenhäusern
unter besonderer Berücksichtigung der Verordnung von
Antidepressiva**

**Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin**

**der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg**

vorgelegt von

Matthias Korbel

2011

**AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR PSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE
DIREKTOR: PROFESSOR DR. RAINER RUPPRECHT
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG**

**Medikamentöse Behandlung depressiver
Erkrankung in süddeutschen Versorgungskrankenhäusern
unter besonderer Berücksichtigung der Verordnung von
Antidepressiva**

**Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin**

**der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg**

**vorgelegt von
Matthias Korbel**

2011

Dekan: Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert
1. Berichterstatter : Prof. Dr. Dr. Ekkehard Haen
2. Berichterstatter : Prof. Dr. Thomas Loew
Tag der mündlichen Prüfung: 13.03.2012

**Gewidmet
meinem Vater**

Bibliographische Beschreibung:

Medikamentöse Behandlung depressiver Erkrankung in süddeutschen Versorgungskrankenhäusern unter besonderer Berücksichtigung der Verordnung von Antidepressiva – eine Auswertung der AGATE* (*Arbeitsgemeinschaft Arzneimitteltherapie bei psychischen Erkrankungen)

Universität Regensburg, Dissertation

140 Seiten, 61 Literaturangaben

Anhang mit 7 Abbildungen, 39 Tabellen und 43 Grafiken

Inhaltsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	10
1. EINLEITUNG	14
1.1 Depressionen, ihre Symptomatik und Diagnostik.....	14
1.1.1 Klassifikation der Depressionen	15
1.1.1.1 Ältere Diagnose-Schemata	15
1.1.1.2 Die ICD-10 Klassifikation	16
1.1.2 Diagnostik, Symptome und Häufigkeit im klinischen Verlauf	17
1.1.3 Ätiologie	18
1.2 Behandlung von depressiven Erkrankungen	20
1.2.1 Behandlungsmöglichkeiten durch Einsatz von Antidepressiva und ihre Einteilung	22
1.2.1.1 Einteilungen der Antidepressiva	23
1.2.2 Neurobiologie der Depression und Wirkmechanismus von Antidepressiva	25
1.2.3 Strukturochemische Eigenschaften der Antidepressiva	27
1.2.3.1 Trizyklische Antidepressiva (TZA)	27
1.2.3.2 Tetrazyklische Antidepressiva (TETZA).....	28

1.2.3.3	Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI)	28
1.2.3.4	Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SNRI)	29
1.2.3.5	Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme- Hemmer (SSNRI)	30
1.2.3.6	Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer)	30
1.2.3.7	Andere Antidepressiva	31
1.2.4	Auswahl der Antidepressiva und Therapieeinsatz	33
1.2.5	Antidepressiva in der Schmerztherapie	34
1.2.6	Unerwünschte Nebenwirkungen der Antidepressiva	35
1.2.6.1	Vegetative UAW	36
1.2.6.2	Zentralnervöse UAW	37
1.2.6.3	Motorische UAW	37
1.3	Studien über den Einsatz von Antidepressiva	38
2.	MATERIAL UND METHODEN	41
2.1	AGATE - Arbeitsgemeinschaft Arzneimitteltherapie bei psychiatrischen Erkrankungen -	41
2.2	Wie werden die Stichtagserhebungen durchgeführt?.....	43

3.	ERGEBNISSE	47
3.1	Antidepressiva 1995 - 2008	47
3.1.1	Häufigkeit der verordneten Antidepressiva	47
3.1.2	Häufigkeit der meist verordneten AD nach Substanzen im zeitlichen Verlauf.....	48
3.1.3	Häufigkeit der verordneten AD nach Substanzen	49
3.1.3.1	Noradrenerge AD im zeitlichen Verlauf.....	51
3.1.3.2	Mirtazapin im Vergleich zu allen AD	53
3.1.3.3	Verordnungshäufigkeit von Zweierkombinationen	54
3.1.3.4	Verordnungshäufigkeit von Dreierkombinationen	55
3.1.4	Häufigkeit der verordneten Substanzen nach Saison	56
3.1.5	Häufigkeit der Verordnungen nach Alter	57
3.1.6	Verordnungsverteilung nach Geschlecht	61
3.1.7	AD-Verordnungen nach Diagnosegruppe	63
3.1.8	Dosisverteilung der am häufigst verordneten AD nach Geschlecht und Alter.....	64
3.1.9	Häufigkeit der Verordnungen nach Stoffgruppen	66
3.2	TZA-TETZA 1995 - 2008	68
3.2.1	Patientenzahlen und Verordnungen	68

3.2.2	Häufigkeit der meist verordneten TZA-TETZA im zeitlichen Verlauf	70
3.2.3	Häufigkeit der Verordnungen nach Substanzen	71
3.2.3.1	Verordnungshäufigkeit von Zweierkombinationen	72
3.2.3.2	Verordnungshäufigkeit von Dreierkombinationen	73
3.2.4	Häufigkeit der Verordnungen nach Alter	74
3.2.5	Verordnungsverteilung nach Geschlecht	75
3.2.6	Häufigkeit der Verordnungen nach Diagnosegruppen 2000 - 2008	76
3.3	SSRI-SSNRI-SNRI 1995 - 2008	78
3.3.1	Patientenzahlen und Verordnungen	78
3.2.2	Häufigkeit der meist verordneten SSRI-SSNRI-SNRI im zeitlichen Verlauf	80
3.3.3	Häufigkeit der Verordnungen nach Substanzen	81
3.3.3.1	Verordnungshäufigkeit von Zweierkombinationen	82
3.3.3.2	Verordnungshäufigkeit von Dreierkombinationen	83
3.3.4	Häufigkeit der Verordnungen nach Alter	84
3.3.5	Verordnungsverteilung nach Geschlecht	85
3.3.6	Häufigkeit der Verordnungen nach Diagnosegruppen 2000 – 2008	86

3.4	Sonstige AD-Verordnungen 1995 - 2008	88
3.4.1	Patientenzahlen und Verordnungen	88
3.4.2	Häufigkeit der Verordnungen nach Substanzen	90
3.4.2.1	Verordnungshäufigkeit von Zweierkombinationen	91
3.4.3	Häufigkeit der Verordnungen nach Alter	92
3.4.4	Verordnungsverteilung nach Geschlecht	93
3.4.5	Häufigkeit der Verordnungen nach Diagnosegruppen 2000 – 2008	94
4.	DISKUSSION	96
5.	ZUSAMMENFASSUNG	100
6.	LITERATURVERZEICHNIS	101
6.1	Abbildungsverzeichnis	108
6.2	Abbildungen	109
6.3	Tabellen	114
7.	DANKSAGUNG	140

A b k ü r z u n g e n

AD	Antidepressiva
ADalle	Antidepressiva alle Verordnungen
ADallemännl	alle männlichen Patienten
ADallesonstAD	alle sonstigen Antidepressiva
ADalleSSRI-SSNRI-SNRI	alle AD Wiederaufnahme-Hemmer Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer - Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederauf- nahme-Hemmer - Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme- Hemmer
ADalleTZA-TETZA	alle Trizyklische Antidepressiva- Tetrazyklische Antidepressiva
ADalleweibl	alle weibliche Patienten
ADDreierkombi	Dreierkombinationen bei AD Verordnungen
ADzweierkombi	Zweierkombinationen bei AD Verordnungen
AGATE	Arbeitsgemeinschaft Arzneimitteltherapie bei psychiatrischen Erkrankungen
AGNP	Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakolo- gie und Pharmakopsychiatrie
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzte- schaft
AMÜP	Arzneimittelüberwachung in der Psychiatrie

AnzahlZweierkombi	Anzahl der Zweierkombinationen bei AD Verordnungen
AnzahlDreierkombi	Anzahl der Dreierkombinationen bei AD Verordnungen
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel u. Medizinprodukte
CRF	Corticotropin-Releasing-Factor
DSM-4	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EKT	Elektrokrampftherapie
HAM-D	Hamilton rating scale for depression
ICD-10	International Classification of Diseases, tenth revision
MAO	Monoaminoxidase
Med.dreierkombi	Kombination von zwei Medikamenten
Med.zweierkombi	Kombination von zwei Medikamenten
n.n.	nicht erfasst
Noradr.AD	Noradrenergene Antidepressiva
Pat.alle	alle Patienten
Pat.allesonstAD	Patienten - sonstige Antidepressiva
Pat.allesonstAD2000- 2008	alle Patienten 2000-2008 sonstige Antidepressiva

Pat.alleSSRI-SSNRI-	alle Patienten
SNRI	Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer - Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederauf- nahme-Hemmer - Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme- Hemmer
Pat. alleTZA-TETZA	alle Patienten Trizyklische Antidepressiva- Tetrazyklische Antidepressiva
Pat.alleSSRI-SSNRI-	alle Patienten 2000-2008
SNRI2000-2008	Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer - Selektive Serotonin-Noradrenalin Wiederauf- nahme-Hemmer - Serotonin Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer
Pat.alleTZA-	alle Patienten 2000-2008
TETZA2000-2008	Trizyklische Antidepressiva- Tetrazyklische Antidepressiva
Pat.männl	alle männlichen Patienten
Pat.weibl	alle weiblichen Patienten
rTMS	repetitive transkranielle Magnetstimulation
SNRI	Serotonin Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer
SSNRI	Selektive-Serotonin Noradrenalin- Wiederaufnahme-Hemmer
SSRI-SSNRI-	Zweierkombinationen bei SSRI-SSNRI-SNRI
SNRIzweierkombi	Antidepressiva

SSRI-SSNRI-	Dreierkombinationen bei SSRI-SSNRI-SNRI
SNRIdreierkombi	Antidepressiva
sonstigeADzweier-kombi	Zweierkombinationen bei sonstigen Antidepressiva
SSRI	Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer
TETZA	Tetrazyklische Antidepressiva
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
TZA	Trizyklische Antidepressiva
TZA-TETZAdreier-kombi	Dreierkombinationen bei Trizyklischen und Tetrazyklischen Antidepressiva
TZA-TETZAzweier-kombi	Zweierkombinationen bei Trizyklischen und Tetrazyklischen Antidepressiva
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
VNS	Vagusnervstimulation
WHO	World Health Organization

1. EINLEITUNG

1.1 Depressionen, ihre Symptomatik und Diagnostik

„Depressionen sind eine der häufigsten Erkrankungen des menschlichen Gehirns mit einem Lebenszeiterkrankungsrisiko von 12-25 %, haben ein hohes Rezidivrisiko (40% nach 2 Jahren) und verlaufen in jedem 3. Fall chronisch“ [Fiedler et al., 2007].

Die WHO (World Health Organisation) geht in ihrer Studie zur Häufigkeit psychischer Erkrankungen von einer durchschnittlichen Depressionsprävalenz von 10 - 13 % in der Bevölkerung aus [Arolt et al., 2004].

Zudem werden nur ca. 54 % der depressiven Erkrankungen von den Primärärzten überhaupt erkannt. Fehlende adäquate Behandlung führt oft zu merklichen Einschränkungen im Alltag [Sirey et al., 1999] und in 10 – 20 % zu Suiziden und Suizidversuchen [Breyer-Pfaff et al., 2005].

Depressive Erkrankungen treten bei der Hälfte der Patienten erstmalig vor dem 32. Lebensjahr auf. Kinder und Jugendliche sind häufig betroffen. Eine Ersterkrankung nach dem 56. Lebensjahr ist eher selten. Frauen erkranken doppelt so häufig wie Männer [Rudolf et al., 2006].

1.1.1 Klassifikation der Depressionen

Depressionen werden nach ICD-10 (Internationale Klassifikation der Krankheiten) den affektiven Störungen zugeordnet, die auch bipolare und manische Erkrankungen mit einbeziehen. Während man früher depressive Erkrankungen in endogene und exogene Depressionen einteilte, wurde diese Einteilung durch Einführung der ICD-10-Klassifikation verlassen.

1.1.1.1 Ältere Diagnose-Schemata

Ältere diagnostische Einteilungen unterschieden zwischen endogener und exogener Depression, also zwischen einer ohne erkennbaren Auslöser aufgetretenen depressiven Erkrankung (endogen) und depressiven Erkrankungen mit erkennbarem Auslöser (exogen). Während man für die endogene Form eine bessere Ansprechraten einer pharmakologischen Therapie vermutete, wurden exogene Depressionen bevorzugt einer Psychotherapie zugeführt.

Diese Einteilung wurde verlassen, da beide Formen meist nicht klar voneinander zu trennen sind und beide auf sowohl psychopharmakologische als auch psychotherapeutische Maßnahmen ansprechen. Bei vielen Erkrankungen, vor allem schweren, ist meist eine Kombinationstherapie nötig (Psychotherapie und Psychopharmakotherapie).

1.1.1.2 Die ICD-10 Klassifikation

Die heutige Diagnosestellung für depressive Erkrankungen wird nach der ICD-10 Klassifikation durchgeführt (Abb.1). Bei dieser werden die Hauptsymptome und die begleitenden Symptome, wie sie in Abb. 1 aufgeführt sind, zur Diagnostik herangezogen. Hauptsymptome einer Depression sind demnach Antriebslosigkeit und erhöhte Ermüdbarkeit, Interessenverlust, Freudlosigkeit und eine gedrückte depressive Stimmung. Daneben gibt es eine Reihe von Zusatzsymptomen, wie Müdigkeit, Schuldgefühle, Minderwertigkeitsgefühle, Konzentrationsschwäche, Entscheidungslosigkeit, Reizbarkeit, Schlafstörungen, Appetitlosigkeit, Suizidgedanken und -versuche, negative und pessimistische Zukunftsperspektiven. Zu diesen Symptomen können auch somatische Beschwerden auftreten, bei schweren Depressionen auch psychotische Symptome, die sich vor allem in einem Verarmungs- und Schuldwahn zeigen können [Rudolf et al., 2006].

Die Kombination von Anzahl und Ausprägung der einzelnen Symptome ergeben dann die Diagnose einer leichten, mittleren oder schweren depressiven Erkrankung. Relevant für die Diagnosestellung ist die Symptomdauer (>2 Wochen) und ein kontinuierliches Vorhandensein der Beschwerden. Leichte Depressionen sind gekennzeichnet durch zwei Hauptsymptome und zwei Zusatzsymptome. Die betroffenen Patienten zeigen Beeinträchtigungen im Alltag, sind aber in der Lage ihre alltäglichen Pflichten und Aufgaben wahrzunehmen.

Eine mittelschwere Depression wird dann diagnostiziert, wenn zu zwei Hauptsymptomen noch drei bis vier Zusatzsymptome hinzukommen. Die Betroffenen haben große Schwierigkeiten ihren Verpflichtungen nachzukommen.

Von einer schweren Depression wird ausgegangen, wenn alle drei Hauptsymptome mit mindestens zwei Zusatzsymptomen festgestellt werden. Typischerweise haben diese Patienten kein Selbstwertgefühl mehr und zeigen Gefühle von Wertlosigkeit und Schuld. Bei Vorhandensein von Suizidalität wird grundsätzlich eine schwere depressive Störung diagnostiziert.

1.1.2 Diagnostik, Symptome und Häufigkeit im klinischen Verlauf

Bei ca. 55 bis 65% der Patienten kommt es im Laufe ihres Lebens zu mehreren depressiven Phasen (rezidivierende Depression). Bei ca. 5 bis 10% muss nach einer depressiven Phase auch mit der anschließenden Manifestation einer manischen Episode gerechnet werden, die Diagnose also in eine bipolar-affektive Störung abgeändert werden. Ohne Behandlung dauert eine depressive Episode durchschnittlich 8 Monate, bei einer gezielten Behandlung kann die Dauer deutlich verkürzt werden. Remissionen treten bei ca. 80% der Patienten auf, ca. 20% erkranken „chronisch“ an einer depressiven Störung [Rudolf et al., 2006].

1.1.3 Ätiologie

Depressive Erkrankungen werden meist durch mehrere Faktoren ausgelöst. Man spricht deshalb von einer "multifaktoriellen Ätiopathogenese". Ursachen für eine depressive Erkrankung können u.a. genetisch bedingt sein [Göthert et al., 1998; Mendlewicz et al., 1993]. Breyer-Pfaff et al. [2005] geht bei unipolaren Depressionen bei eineiigen Zwillingen von einer Konkordanzrate von ungefähr 50% aus. Lemmer et al. [2007] verweist auf statistische Erhebungen, die zeigen, dass Kinder, bei denen beide Eltern depressiv waren, ein Erkrankungsrisiko von 30–40% aufweisen. Bei einem erkrankten Elternteil liegt die Wahrscheinlichkeit einer Erkrankung noch bei 10–15%.

Die Persönlichkeitsentwicklung und das psychosoziale Umfeld wirken sich entscheidend auf die individuelle Vulnerabilität für eine depressive Erkrankung aus [Möller et al., 2005].

Hierbei wird den Neurotransmittern Serotonin, Noradrenalin und Dopamin eine entscheidende Bedeutung zugesprochen [Oeljschläger et al., 2004].

Während man in den 60er Jahren davon ausgegangen ist, dass allein ein Mangel an Noradrenalin bzw. Serotonin für das Entstehen von Depressionen verantwortlich ist, wurde später festgestellt, dass ein Ungleichgewicht zwischen adrenergem, serotonergem und cholinergem System depressive Episoden auslösen kann. Im Speziellen ist hierbei das Überwiegen der Aktivität des cholinergen gegenüber dem adrenergen

System von Bedeutung. Diesen können Antidepressiva (AD) entgegenwirken (Abb. 2). Bei der noradrenergen und der serotonergen Synapse unterscheidet man mehrere Unterrezeptoren. Die noradrenerge Synapse weist α - und β -Rezeptoren auf, wobei die α_2 -Rezeptoren sich an den präsynaptischen Strukturen befinden und für die Wiederaufnahme des Transmitters in die präsynaptische Membran verantwortlich sind. Bei einer Aktivierung der α_1 -Rezeptoren führt dies zu einer Stimulierung, bei einer Aktivierung der β -Rezeptoren zu einer Hemmung der neuronalen Aktivität des postsynaptischen Neurons, wobei die präsynaptischen α_2 -Rezeptoren durch den oben beschriebenen Rückkoppelungseffekt die Noradrenalkonzentration mindern. Analog zur noradrenergen Synapse wird die Ausschüttung des Serotonin aus den präsynaptischen Strukturen über die $5\text{-HT}_{1B/1D}$ -Rezeptoren gesteuert. Durch die enzymatische Spaltung und die Wiederaufnahme in die präsynaptischen Strukturen wird die Wirkung dieser Neurotransmitter aufgehoben. Das Enzym Monoaminoxidase kann die Transmitter Serotonin und Noradrenalin primär abbauen [Angenendt et al., 2002].

Im menschlichen Organismus besitzt Serotonin vielfältige Wirkungen insbesondere auf das Herz-Kreislauf-System, den Magen-Darm-Trakt und das Nervensystem (Abb. 3). Es gibt 14 verschiedene Serotonin-Rezeptoren, die sich in sieben Untergruppen (Tabelle 1) aufteilen.

Die Wirkweise der meisten Antidepressiva (Abb. 4) beruht auf ihren serotonergen und/oder noradrenergen Wirkungen. Manche führen über eine antihistaminerge Wirkung zu Schlafinduktion, andere über einen dopaminergen Effekt zu Konzentrations- und Antriebssteigerung. Die initiale Symptomatik bestimmt in den meisten Fällen die antidepressive Pharmakotherapie. Biologische und psychotherapeutische Therapien werden oft parallel verwendet. Eine gute Compliance des Patienten ist eine wichtige Voraussetzung einer effektiven Pharmakotherapie [Oeljschläger et al., 2004].

1.2 Behandlung von depressiven Erkrankungen

Depressive Störungen sind meist multifaktorielle Erkrankungen. Prinzipiell werden deshalb die Behandlungsmöglichkeiten einer Depression in zwei verschiedene Kategorien eingeteilt: die biologisch begründeten Verfahren, unter denen die medikamentöse Behandlung die wichtigste Therapiesäule darstellt, und die psychologisch begründeten Verfahren [Müller-Rörich et al., 2007].

Grundsätzlich werden Depressionen in drei Behandlungsabschnitte eingeteilt, die Akuttherapie, die Erhaltungstherapie und die vollständige funktionelle Genesung. Die Akuttherapie kann je nach Schwere der Erkrankung zwischen wenigen Wochen und mehreren Monaten dauern. Nach einer dem jeweiligen Patienten angepassten Akuttherapie, die zu einer weitgehenden Remission der depressiven Symptomatik führt, folgt

die Erhaltungstherapie zur Vermeidung eines Frührezidivs. In dieser Behandlungsphase wird die zur Remission führende Behandlung fortgesetzt, bis die vollständige funktionelle Genesung des Patienten wieder hergestellt worden ist. Als Therapie zur Behandlung depressiver Erkrankungen stehen Pharmakotherapie, Psychotherapie und weitere unterstützende Maßnahmen, wie sie im Folgenden aufgeführt sind, zur Verfügung [Bschor et al., 2008].

Bei der saisonalen Winterdepression wird zusätzlich die Lichttherapie eingesetzt, ein weiterer Therapieansatz ist die Schlafentzugsbehandlung bzw. die Wachtherapie, die als unterstützende Therapie besonders bei ausgeprägten Stimmungsschwankungen im Tagesablauf in Betracht kommt [Ebel et al., 2002].

Die kognitive Verhaltenstherapie ist die durch klinisch-kontrollierte Studien am besten evaluierte Psychotherapieform zur Behandlung depressiver Störungen [Wettig, 2002].

Die Elektrokrampftherapie (EKT) wird bei schweren therapierefraktären Depressionen angewandt, die Evidenz ist gut belegt. Seit einigen Jahren kommen auch andere biologische Behandlungsverfahren zunehmend zum Einsatz, wie beispielsweise die repetitive transkraniale Magnetstimulation (rTMS) und neuerdings die Vagusnervstimulation, wobei letztere als Ultima Ratio bei therapierefraktären depressiven Störungen angesehen werden sollte [Maierhofer, 2007], [Fiedler et al., 2007].

1.2.1 Behandlungsmöglichkeiten durch Einsatz von Antidepressiva und ihre Einteilung

Eine spezifische medikamentöse Therapie psychischer Erkrankungen gab es erstmals in den 50iger Jahren. 1952 wurde Chlorpromazin erstmalig bei an chronischen Psychosen erkrankten Patienten eingesetzt. Der Schweizer Arzt Roland Kuhn entdeckte 1956 in Zusammenarbeit mit der J.R. Geigy AG, Basel das erste trizyklische AD Imipramin (Markteinführung 1957 – Abb. 5), welches den psychischen Zustand von depressiven Patienten signifikant verbesserte, obwohl es als Antipsychotikum entwickelt wurde. Im weiteren Verlauf entstanden weitere trizyklische AD durch geringfügige Strukturänderungen, wie z.B. Clomipramin oder Amitriptylin. Die ersten tetrazyklischen Präparate (Mianserin, Maprotilin) wurden in den 70er in den Markt eingeführt, der erste selektive Serotonin aufnahmehemmer SSRI (selective serotonin reuptake inhibitor) 1974 und der erste reversible MAO-A-Hemmer (Monoaminooxidase-Hemmer) Moclobemid im Jahre 1990 [Breyer-Pfaff et al., 2005].

In den letzten Jahren kamen einige neue AD auf den Markt, die sich strukturremisch deutlich voneinander unterscheiden. Während für die gesamten Psychopharmaka-Verordnungen die AD bis zum Jahre 2003 ca. 32% betrugen, hat sich der Bedarf der AD heute bis auf 60% erhöht. Es zeigt sich, dass die Verordnung von Tranquillizern bei der Diagnose Depression in den letzten Jahren stark zurückging und die der AD stetig zunahm [Glaeske, 2006].

Zur Pharmakotherapie der Depressionen sind in Deutschland ca. 30 Wirkstoffe zugelassen, die alle über verschiedene Mechanismen zu einer Erhöhung der Konzentration von Serotonin und/oder Noradrenalin im synaptischen Spalt führen [Bschor et al., 2008].

1.2.1.1 Einteilung der Antidepressiva

Strukturremisch und bzgl. ihrer Wirkung lassen sich AD in folgende Gruppen einteilen:

- Trizyklische Antidepressiva [TZA],
- Tetrazyklische Antidepressiva [TETZA],
- Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer [SSRI],
- Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer [SSNRI],
- Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer [SNRI],
- MAO-Hemmer [Monoaminoxidase],
- Andere Antidepressiva
 - pflanzliche AD
 - dualserotonerge AD [DAS]
 - Noradrenalin- Dopamin- Wiederaufnahme-Hemmer [NDRI]
 - Noradrenerge- und spez. Serotonerge AD [NaSSA]

[mod. nach Burgis, 2008].

Die tri- und tetrazyklischen AD werden immer noch parallel zu den neueren AD verwendet. Nach den SSRI und SNRI wurden in den letzten Jahren selektiv dual wirksame Antidepressiva entwickelt (z.B. Venlafaxin oder Duloxetin), welche sowohl die Wiederaufnahme von Serotonin als auch Noradrenalin hemmen. Das in den Vereinigten Staaten schon seit über 10 Jahren zur Depressionsbehandlung verwendete Bupropion [NDRI] wurde in Deutschland erst im Jahre 2007 zur Depressionsbehandlung zugelassen, besaß aber zuvor schon als Raucherentwöhnungsmittel (Zyban®) eine Zulassung in Deutschland [Sasse et al., 2008].

Vor allem bei schweren und therapierefraktären Verläufen werden augmentativ wirkende Medikamente, wie z.B. Levothyroxin, Lithiumcarbonat, Lamotrigin, Valproinsäure, aber auch Antipsychotika eingesetzt, um einen Therapieerfolg zu erzielen [Schläpfer et al., 2007].

Gerade bei den sogenannten „therapieresistenten Depressionen“ (eine allgemeingültige Definition dieses Begriffes existiert immer noch nicht) werden häufig Augmentationsstrategien verfolgt und Kombinationstherapien angewendet.

Auf die Auswertung der Augmentationen wird in dieser Arbeit verzichtet.

Die 1971 von Kielholz [Frank, 2007] entwickelte Dreiteilung der AD in die verschiedenen Wirkungsspektren von Amitriptylin-, Imipramin- und Desipraminartigen Trizyklika hat zwar an Bedeutung, aber nicht an Gültigkeit verloren. Ausgehend von Symptommerkmalen wie ängstlich-psychomotorischer Erregtheit, vital-depressiver Verstimmung und

psychomotorischer Gehemmtheit wurden nach dem Kielholz-Schema entweder psychomotorisch dämpfende AD (z.B. Amitriptylin), antriebssteigernde AD (z.B. Nortriptylin) oder AD, die weder sedierend noch antriebssteigernd waren, verordnet [Burgis, 2008].

Abb. 6 veranschaulicht die Wirkungsweise bzw. die einzelnen Komponenten bei den verschiedenen Medikamententypen.

1.2.2 Neurobiologie der Depression und Wirkmechanismus von Antidepressiva

Depressionen können durch biologische, psychische und soziale Faktoren ausgelöst werden. Es wird davon ausgegangen, dass in vielen Fällen diese verschiedenen Faktoren miteinander gekoppelt sind bzw. sich gegenseitig ungünstig beeinflussen.

Oft kann die Ursache für depressive Störungen nicht eindeutig geklärt werden. Unabhängig von der Ursache der Krankheit finden immer biochemische Veränderungen im zentralen Nervensystem statt [Nemeroff, 2008].

Eltern, Geschwister und Kinder von schwer depressiven oder manisch-depressiven Patienten erkranken signifikant öfter als der Durchschnitt der Bevölkerung [Nemeroff, 1998]. Bei depressiv Erkrankten kommt es zu vielfältigen biochemischen und neurophysiologischen Veränderungen. Neben verschiedenen neurophysiologischen Erklärungsansätzen wird da-

von ausgegangen, dass die noradrenerge und serotonerge Transmission herabgesetzt ist [Berlit, 1999], außerdem kommt es zu Veränderungen des zirkadianen Rhythmus und der Serumcortisolkonzentration.

Diese These wird durch Beobachtungen der Wirkweisen der AD gestützt.

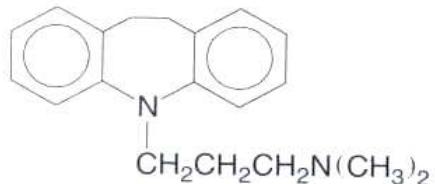
Man geht davon aus, dass eine Erhöhung der Konzentration der Neurotransmitter im synaptischen Spalt, welche für verschiedene Aktivierungsschritte der Proteinexpression und damit auch der neuronalen Funktion verantwortlich sind, die molekulärbiologische Basis für die Wirkweise der AD bildet [Bondy et al., 2005].

Andere Untersuchungen ergaben verschiedene Zusammenhänge zwischen Serotonin- und Noradrenalinstoffwechsel und darüber hinaus. Der Hypothalamus im Zwischenhirn, ein wichtiges endokrinologisches Regulatororgan, produziert spezielle Peptide, die über die Hypophyse die Freisetzung von Hormonen anregen. Kommt es zu einer Fehlregulation an der sogenannten hormonellen „Stress-Achse“ (auch HPA-Achse genannt) wird eine Reaktion auf körperliche und psychische Bedrohungen ausgelöst, d.h. der Hypothalamus bildet vermehrt den Corticotropin-Releasing-Factor (CRF), der über die Hypophyse zur Ausschüttung von Corticotropin führt. Das „Stresshormon“ Cortisol wird ausgeschüttet, der gesamte Organismus ist bereit „sich der Bedrohung zu stellen“. Eine chronische Aktivierung der HPA-Achse kann depressive Erkrankungen verursachen [Nemeroff, 1998].

1.2.3 Strukturochemische Eigenschaften der Antidepressiva

1.2.3.1 Trizyklische Antidepressiva (TZA)

Trizyklische AD bestehen immer aus zwei Phenylkernen, die an einem



**Strukturformel eines TZA
[Imipramin]**

www.meduniwien.ac.at/pharmakologie/download/

zentralen Siebenring gebunden sind.

Die trizyklischen AD führen nicht selektiv zu einer Veränderung des Serotonin- und/oder Noradrenalin-Stoffwechsels. Manche wirken psychomotorisch aktivierend, andere

psychomotorisch dämpfend, manche schlafinduzierend. Trizyklische AD sind z.B. Imipramin [$C_{19}H_{24}N_2$], Amitriptylin [$C_{20}H_{23}N$], Clomipramin [$C_{19}H_{23}ClN_2$], Desipramin [$C_{18}H_{22}N_2$], Doxepin [$C_{19}H_{21}NO$], Nortriptylin [$C_{19}H_{21}N$], Trimipramin [$C_{20}H_{26}N_2$], Dibenzepin [$C_{18}H_{21}N_{3O}$].

Diese sind von einem vielfältigen Zusammenspiel zentraler und peripherer vegetativer Effekte abhängig. Bei trizyklischen AD unterscheidet man kurzzeitige und langzeitige Wirkmechanismen. Eine kurzzeitige Verabreichung von TZA hemmt die Wiederaufnahme von Noradrenalin, Serotonin und Dopamin aus dem synaptischen Spalt, was wieder die Inaktivierung dieser Transmitter verzögert, d. h. die Wirkungsdauer der Transmitter wird verlängert. Erst bei langfristiger Gabe der TZA kommt es zu den erwünschten Aktivitätsänderungen der Rezeptoren, was erklärt, dass der antidepressive Effekt erst nach einigen Wochen eintritt [Burgis, 2008].

1.2.3.2 Tetrazyklische Antidepressiva (TETZA)

Tetrazyklische Antidepressiva enthalten alle ein Vierringsystem. Die Wirkungsweise dieser AD ist ähnlich der trizyklischen AD.

Nach Gillmann haben neuere Untersuchungen gezeigt, dass die serotonerge Wirkung jedoch sehr schwach ist [Gillmann, 2006].

Typische Vertreter der tetrazyklischen AD sind Mirtazapin [$C_{17}H_{19}N_3$], das ein noradrenerg und spezifisch serotonerg wirkendes AD ist, Maprotilin [$C_{20}H_{23}N$], welches als UAW zu einer verhältnismäßig starken Senkung der Krampfschwelle führen kann und das nur noch wenig eingesetzte Mianserin [$C_{18}H_{20}N_2$]. Mirtazapin wird als Nachfolgesubstanz von Mianserin betrachtet.

1.2.3.3 Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI)

Die selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer, wie z.B. Fluoxetin [$C_{17}H_{18}F_3NO$] oder Citalopram [$C_{20}H_{21}FN_2O$] erhöhen die Serotonin-Konzentration im synaptischen Spalt [Burgis 2008].

SSRI haben im Gegensatz zu den trizyklischen und tetrazyklischen Antidepressiva keine einheitliche chemische Struktur. Während Citalopram ein tertiäres Amin ist, sind Fluoxetin [$C_{17}H_{18}F_3NO$], Sertraline [$C_{17}H_{17}Cl_2N$] und Paroxetin [$C_{19}H_{20}FNO_3$] sekundäre Amine [Breyer-Pfaff et al., 2005].

Fluoxetin war der erste Arzneistoff der neuen SSRI-Generation, andere Beispiele sind Sertraline [$C_{17}H_{17}Cl_2N$], Paroxetin [$C_{19}H_{20}FNO_3$], Citalopram

[C₂₀H₂₁FN₂O], Escitalopram [C₂₀H₂₁FN₂O] und Fluvoxamin [C₁₅H₂₁F₃N₂O₂]. SSRI können vor allem initial Störungen des Verdauungstraktes (Übelkeit u.a.) und des Zentralen Nervensystems (Kopfschmerzen, Angstzustände, Agitiertheit, Schlaflosigkeit) auslösen. Sexuelle Funktionsstörungen treten häufig auf. Zu beachten ist, dass SSRI nicht mit weiteren serotoninergen Substanzen kombiniert werden sollten, insbesondere nicht mit MAO-Hemmern, da dies zum „Serotonin syndrom“ führen kann. Das Serotonin syndrom stellt ein lebensbedrohliches Krankheitsbild dar, das sich u.a. durch schwere Muskelrigidität, Myoklonien, Hyperthermie, Herzversagen und Krampfanfälle auszeichnet [Trevor, 2002].

1.2.3.4 Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SNRI)

Reboxetin [C₁₉H₂₃NO₃], der zur Zeit einzige auf dem Markt für die Depressionsbehandlung erhältliche Vertreter der SNRI, hemmt die Wiederaufnahme von Noradrenalin und sehr schwach die von Serotonin [Burgis, 2008].

Bis 2006 gab es noch das AD Viloxazin. Dieses SNRI besitzt keine anticholinergen oder antihistaminergen Eigenschaften. Seine antriebssteigernde Wirkung führte zu einer Kontraindikation bei Patienten mit ängstlich-agitierten Syndromen und Suizidgefahr. Zudem traten Leberschäden sowie epileptische Anfälle auf, was dazu führte, dass es vom Markt genommen wurde.

1.2.3.5 Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI)

Venlafaxin [$C_{17}H_{27}NO_2$] und Duloxetin [$C_{18}H_{19}NOS$] sind Vertreter der SSNRI. Duloxetin führt unabhängig von der Dosierung zu einer gleichmäßigen serotonergen und noradrenergen Wirkung. Es wird auch zur Schmerztherapie bei diabetischer Polyneuropathie eingesetzt und war vor Einführung als Antidepressivum als Urologikum bei Dranginkontinenz zugelassen. Venlafaxin dagegen führt in niedrigen Dosierungen zu einer vorwiegend serotonergen Wirkung. Erst ab höheren Dosierungen kommt es zu einem zunehmenden noradrenergen Effekt. Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen entsprechen im Wesentlichen denen der SSRI und SNRI.

1.2.3.6 Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer)

Die beiden typischen Vertreter der MAO-Hemmer sind Moclobemid [$C_{13}H_{17}ClN_2O_2$] und Tranylcypromin [$C_9H_{11}N$]. Moclobemid ist ein selektiver (MAO-A) reversibler und Tranylcypromin ein irreversibler nicht selektiver MAO-Hemmer [Berger, 2004].

Tranylcypromin wird vor allem bei therapieresistenten Depressionen eingesetzt. Es blockiert die Enzyme Monoaminoxidase A und B. Infolge dieser peripheren MAO-Hemmung kann es durch den verlangsamten Abbau von Tyramin bei gleichzeitiger tyraminreicher Nahrung (Käse, Rot-

wein, etc.) zu schweren unerwünschten Arzneimittelwirkungen kommen (serotonerges Syndrom) [Laux et al., 2006].

Während der Behandlung mit Tranylcypromin sind strenge Diätvorschriften zu beachten, außerdem dürfen serotonerge Substanzen oder Opiate nicht zusammen mit MAO-Hemmern, insbesondere Tranylcypromin, eingenommen werden.

Moclobemid hat bezüglich der Verträglichkeit gegenüber Tranylcypromin Vorteile, da es vorwiegend die Monoaminoxidase A hemmt und damit die Gefahr eines nahrungsmittelinduzierten serotonergen Syndromes geringer ist.

Eine Therapie mit MAO-Hemmern erhöht die Konzentration von Neurotransmittern wie Noradrenalin, Dopamin und Serotonin, was Adaptationsvorgänge an prä- und postsynaptischen Rezeptoren bewirkt [Burgis, 2008]. MAO-Hemmer werden vor allem bei schweren Depressionen eingesetzt, wenn andere AD versagen.

1.2.3.7 Andere Antidepressiva

Weitere AD sind die Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahme-Hemmer [NDRI], dual-serotonerge AD [DSA], Melatoninagonisten und pflanzliche AD. Vertreter der atypischen AD sind z.B. Bupropion [$C_{13}H_{18}ClNO$], Hypericin [$C_{30}H_{16}O_8$] oder Trazodon [$C_{19}H_{22}ClN_5O$].

Der NDRI Bupropion ist in Deutschland nur in einer retardierten Präparatform (Elontril®) seit 2007 zugelassen. Es wirkt noradrenerg und dopaminerg. Hypericin ist die antidepressiv wirksame Substanz der Pflanze Johanniskraut. In therapeutischen Dosierungen kann es bei leichten depressiven Symptomen hilfreich sein. Seit April 2009 ist Johanniskraut zur Behandlung von depressiven Erkrankungen verschreibungspflichtig, da es aufgrund der Induktion des Enzyms CYP3A4 zu einer beschleunigten Verstoffwechselung anderer Medikamente und somit zu Wirkungsverlust kommen kann.

Trazodon ist ein Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer und ein Antagonist der 5-HT2-Rezeptoren und wirkt somit dual serotonerg [Kaspar, 2005].

Trazodon ist strukturremisch mit dem im Jahr 2003 wegen Lebertoxizität vom Markt genommenen AD Nefadozon verwandt. Auch Trazodon besitzt hepatotoxische Eigenschaften.

Im Februar 2009 wurde Agomelatin (Valdoxan®) als erstes AD in Europa zugelassen, das synergisch als MT1- und MT2-Rezeptor-Agonist und auch als 5-HT2c-Rezeptor-Antagonist wirkt. Die 5 HT2c-antagonistische Wirkung verbessert die dopaminerige und noradrenerge Neurotransmission, die wiederum eine positive Wirkung auf Antrieb, Stimmung sowie auf Angst und Regulation des Tiefschlafs hat. Das dem Melatonin strukturell verwandte Agomelatin wurde in dieser Auswertung nicht berücksichtigt [Bischoff, 2009].

1.2.4 Auswahl der Antidepressiva und Therapieeinsatz

In der Akuttherapie richtet sich die Auswahl der Antidepressiva nach dem Nebenwirkungsprofil und der Wirksamkeit in einer evtl. Vorepisode. Die Erhaltungstherapie wird meist mit dem gleichen AD weitergeführt, das zu einer Remission geführt hat. Bei rezidivierenden Depressionen kann prophylaktisch ein AD oder Lithium eingesetzt werden. Eine sinnvolle Behandlung in der Erhaltungsphase kann auch die Kombination zweier AD sein [Bschor et al., 2008].

Die Tatsache, dass depressive Erkrankungen eine hohe Rezidivrate zeigen, macht die Auswahl des richtigen AD umso bedeutungsvoller. Mit jedem neu auftretenden Rezidiv werden die Erkrankungsintervalle immer kürzer. Der Patient wird daraufhin vorzugsweise mit dem Antidepressivum dauertherapiert, mit dem auch die initiale Remission erfolgte. Aus diesem Grund sollte das ausgewählte AD neben einer hohen klinischen Effektivität auch eine hohe pharmakologische Sicherheit und möglichst wenig Nebenwirkungen aufweisen. Diesen Anforderungen scheint das AD Mirtazapin weitestgehend gerecht zu werden. Mirtazapin wirkt noradrenerg und spezifisch serotonerg. Einerseits werden 5-HT1-Rezeptoren aktiviert und andererseits 5-HT2- und 5HT3-Rezeptoren gehemmt. Durch die Blockade dieser spezifischen Serotonin-Rezeptoren werden nach Rüther gewisse Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Nervosität, Kopfschmerzen, sexuelle Dysfunktion und Agitiertheit ausgeschalten. Es zeigen sich auch keine typischen un-

erwünschten anticholinergen Wirkungen wie bei der Therapie mit trizyklischen AD wie z.B. Mundtrockenheit, Akkomodations- und Miktionsstörungen [Wehr, 1996].

Seit dem Jahr 1995 wird Mirtazapin zunehmend als häufigstes AD eingesetzt (vgl. Grafik 5).

Die Wirksamkeit und gute Verträglichkeit von Mirtazapin wurde in einigen Studien nachgewiesen. Prof. Dr. Siegfried Kaspar hat in einer Meta-Analyse die Wirkung gegenüber Placebo dokumentiert [Kaspar et al., 1995].

Eine weitere Studie wurde von Schatzberg und seinen Kollegen [Schatzberg et al., 2002] durchgeführt. Er verglich Mirtazapin mit Paroxetin bei über 65-jährigen demenzfreien Patienten mit einer „Major Depression“ in einer acht Wochen dauernden Akutphase und einer 16-wöchigen Extensionsphase. Hier zeigte sich, dass Mirtazapin im Gegensatz zu Paroxetin eine deutlich schneller einsetzende Wirkung hatte (26 Tage: Mirtazapin und 40 Tage: Paroxetin). Schlafstörungen und Angst verbesserten sich deutlich im Vergleich zu Paroxetin [Kaspar et al., 1995].

1.2.5 Antidepressiva in der Schmerztherapie

Obwohl positive Effekte von AD auf chronische Schmerzen seit langem bekannt sind, z.B. bei Amitriptylin, werden sie in der chronischen

Schmerztherapie noch eher zurückhaltend eingesetzt. Das könnte auch damit zusammenhängen, dass der verordnende Arzt seinem Patienten nicht den Eindruck vermitteln will, dass die geschilderten Krankheitssymptome auf eine psychiatrische Erkrankung hinweisen. Mit der Einführung der SSRI und SSNRI wurden für den Einsatz in der Schmerztherapie große Hoffnungen geweckt, die jedoch nur teilweise erfüllt wurden [Keller, 2006].

1.2.6 Unerwünschte Nebenwirkungen der Antidepressiva

Wie bei allen Medikamenten können durch Verabreichung von AD Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) auftreten.

UAW der AD können vorübergehend oder von längerer Dauer sein und sowohl während, als auch nach Absetzen der Medikamente eintreten. Absetsymptome zeigen sich vor allem beim abrupten Beenden der Therapie, wie z.B. Schwindel, Übelkeit, Schlafstörungen, Konzentrationsstörungen usw. Es handelt sich dabei um „zentralnervöse Adaptationsmechanismen, insbesondere um Desensibilisierungen postsynaptischer Serotonin-/Noradrenalin-Rezeptoren“ [Joerger et al., 2001].

In retrospektiven Studien wurde festgestellt, dass eine Überdosierung von AD auch zum Tode führen kann (z.B. Venlafaxin). Eine Überdosierung mit Venlafaxin ist zwar weniger gefährlich als bei den trizyklischen

Substanzen, aber die Mortalität ist höher als z.B. bei den SSRI Fluoxetin und Citalopram [Mines et al., 2005].

Auch allergisch-toxische Hautreaktionen sind möglich [Burgis, 2008].

1.2.6.1 Vegetative UAW

Vegetative UAW treten meist schon zu Therapiebeginn auf. Diese UAW sind meist von zentraler- und peripher-vegetativer Natur, d.h. ihre Wirkungsweise kann anticholinerg, parasympatholytisch, sympathomimetisch, sympatholytisch, spasmolytisch u.a. sein und ist auch wenig vorhersehbar.

Bei den trizyklischen AD stehen Nebenwirkungen im Vordergrund, welche vorwiegend anticholinerg sind. Hierunter fallen gelegentlich geistige Verwirrtheit (Delir), Obstipation, Mundtrockenheit, Harnverhalt (v.a. bei älteren Männern), Erhöhung des Augeninnendrucks (Glaukom), Kardiomyopathien, Tremor und Parästhesien [Trevor et al., 2002].

Antihistaminerge TZA führen zu Sedierung und Gewichtszunahme. Außerdem blockieren TZA den Natriumkanal, was zu Herzrhythmusstörungen führen kann (Verlängerung der QT-Zeit u.a.).

Die häufig auftretenden Sexualfunktionsstörungen durch verzögerte Ejakulation bei Männern und einer Anorgasmie bei Frauen können die Compliance gefährden. Gewichtszunahme tritt je nach Substanzgruppe in unterschiedlichem Maße auf, vor allem bei den antihistaminerg wirksamen Substanzen (z.B. Mirtazapin) [Burgis, 2008]. Dies hat oft ein Ab-

setzen der Therapie zur Folge. Manche Hersteller werben jedoch auch für mögliche gewichtsabnehmende Effekte ihrer antidepressiv wirksamen Produkte (z.B. Bupropion, Fluoxetin).

1.2.6.2 Zentralnervöse UAW

Ausgehend von ihrer Wirkung (z.B. aktivierend, sedierend) können AD zu Unruhe oder auch zu übermäßiger Müdigkeit führen [Breyer-Pfaff et al., 2005].

Außerdem können in den ersten Tagen – wenn auch selten - plötzlich einsetzende produktiv-delirante Symptome oder psychotische Erscheinungen auftreten. Eine weitere Begleiterscheinung ist eine Erhöhung der zerebralen Krampfbereitschaft mit möglichen zerebralen Krampfanfällen [Burgis, 2008]. Vor allem bei Maprotilin und Bupropion wird explizit auf die erhöhte Krampfbereitschaft hingewiesen.

Unter der Medikation von SSRI wird trotz der ansonsten eher antriebssteigernden Wirkung dieser AD v.a. bei älteren Patienten auf ein mögliches Apathiesyndrom hingewiesen [Wongpakaren et al., 2007].

1.2.6.3 Motorische UAW

Auch motorische UAW, wie Tremor oder rigorartige Tonuserhöhungen sind selten, aber möglich [Burgis, 2008]. Dyskinesien können z.B. durch SSRI ausgelöst werden.

1.3 Studien über den Einsatz von Antidepressiva

Irving Kirsch (Department of Psychology, University of Hull, United Kingdom) hat in den letzten zehn Jahren mit seinen Studien die Wirksamkeit von Antidepressiva und deren Einsatz immer wieder in Frage gestellt. In einer Metaanalyse konnte er zeigen, dass die Wirkung der AD der Placebo-Wirkung nur bei schweren Depressionen überlegen war [Kirsch et al., 2008]. Diese Studie wird sehr kontrovers diskutiert.

Kirsch hat nur eine kleine Auswahl von AD aufgenommen, was einer der Kritikpunkte an dieser Studie war [Fritze et al., 2008].

Die Meta-Analyse von Machado hingegen widerlegt die Behauptung von Kirsch, dass alle AD gleichermaßen wirksam bzw. unwirksam sind. Sie zeigt differenzierte Auswertungen der einzelnen Antidepressiva und weist z.B. nach, dass gerade in der Remissionsrate eine Überlegenheit von Venlafaxin und auch anderer SSNRI gegenüber Fluoxetin (SSRI) vorliegt [Machado et al., 2006]. Die Studie von Machado wird durch eine Meta-Analyse von Nemeroff [Nemeroff et al., 2008] nochmals bestätigt.

Von der Pharmaindustrie gesponserte Studien in Bezug auf Wirksamkeit und Verträglichkeit von Psychopharmaka unterliegen unter Umständen einer statistisch verzerrten Darstellung der Datenlage (Publikationsbias) [Bourgeois et al., 2010 und Turner et al., 2008].

Infolge einer bevorzugten Veröffentlichung der Studien mit einem positiven und signifikanten Ergebnis gegenüber nicht signifikanten Ergebnis-

sen werden Ergebnisse über die Wirksamkeit bestimmter AD über- schätzt. Dies ist unabhängig vom Studiendesign [Schott et al., 2010].

Im Gegensatz zu der Studie von Kirsch konnte durch die STAR*D-Studie die Wirksamkeit der AD im klinischen Alltag mit einer kumulativen Erfolgsrate von 67% nachgewiesen werden. Die Studie zeigt außerdem, dass das erste verordnete AD eine Ansprechrate von 30% aufweist [Rush et al., 2006].

In der STAR*D-Studie wurde in Bezug auf das Gütekriterium nicht nur die antidepressive Wirkung (efficacy), sondern auch der Erfolg der einzelnen Therapien im Alltag (effectiveness) in einer langen Beobachtungszeit analysiert. Unter diesen Gesichtspunkten zeigten sich die einzelnen Therapieoptionen in ihren Grundzügen relativ gleich. Bezieht man sich in den klinisch-kontrollierten Studien vergleichender Metaanalysen jedoch nur auf die Wirksamkeit der AD (efficacy), so zeigen sich in Bezug auf Wirksamkeit und Verträglichkeit durchaus erhebliche Substanzunterschiede.

Eine aktuelle Meta-Analyse [Cipriani et al., 2009] hat zwölf Präparate miteinander verglichen. Die Ergebnisse dieser Studie beziehen sich auf 117 nach dem Zufallsprinzip ausgewählter klinisch kontrollierte Studien mit 25928 Patienten in dem Zeitraum 1991 bis Ende 2007. Es wurden AD in die Studie aufgenommen, die bei einer akuten Behandlung einer unipolaren „Major Depression“ bei Erwachsenen eingesetzt wurden. Hauptzielparameter war die Zahl der Patienten die auf die Behandlung

ansprachen (Response) oder vorzeitig ausschieden (Drop out). Festgestellt wurde, dass Escitalopram (SSRI), Sertraline (SSRI), Venlafaxin (SSNRI) und das tetrazyklische AD Mirtazapin effektiver, d.h. wirksamer waren, als z.B. Citalopram (SSRI), Duloxetin (SSNRI), Reboxetine (SNRI), Fluvoxamin (SSRI), Paroxetin (SSRI), Fluoxetin (SSRI), Milnacipran (SNRI) und der (NDRI) Bupropion. Beim Test über die beste Verträglichkeit unter diesen zwölf AD waren Escitalopram, Sertraline, Bupropion und Citalopram am verträglichsten [Cipriani et al., 2009]. Die Vergleichsstudie von Cipriani zeigt unter den in die Studie einbezogenen AD deutliche Unterschiede in Wirksamkeit und Verträglichkeit.

Durch die unterschiedlichen Studiendesigns entsteht eine gewisse Versicherung der behandelnden Ärzte in der Verordnungsstrategie und in der Behandlungsstrategie.

Ziel dieser Arbeit war es, die Verordnungspraxis von AD in einem großen Kollektiv über einen längeren Beobachtungszeitraum, in diesem Fall von 1995 bis 2008, zu dokumentieren und Verordnungstrends festzustellen.

2. MATERIAL UND METHODE

2.1 AGATE - Arbeitsgemeinschaft Arzneimitteltherapie bei psychiatrischen Erkrankungen

Die stetig steigende Zahl von Medikamenten in der Psychopharmakologie war für die AGNP (Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie) einer der Hauptgründe, im Jahre 1979 die AMÜP (Arzneimittelüberwachung in der Psychiatrie) zu gründen. Zehn Jahre lang erfasste diese an den Psychiatrischen Kliniken der Universitäten Berlin, Göttingen und München Verordnungsdaten. Nach Förderungsablauf durch das Bundesgesundheitsministerium ruhten vorerst diese Datenerhebungen. Die jedoch erfolgreiche Publikation dieser Studie und die Weiterentwicklung in der Psychopharmakologie machten weitere Erhebungen notwendig. Einige Direktoren von bayerischen psychiatrischen Versorgungskrankenhäusern nahmen die AMÜP-Studie als Basis für eine neue Arbeitsgemeinschaft, die der Sicherung der Qualität und der Anwendung von Psychopharmaka dienen sollte. Daraus entwickelte sich die Arbeitsgemeinschaft AGATE. Heute ist diese Arbeitsgemeinschaft eine wichtige Institution zur Dokumentation der Verträglichkeit bzw. Unverträglichkeit von Psychopharmaka geworden.

Zu ihren Aufgaben gehören:

- Zusammenarbeit mit der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

- Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen von Psychopharmaka (Spontanerfassung)
- Durchführung von Stichtagserhebungen, in welcher das Verordnungsverhalten der dem Verbund angeschlossenen Kliniken und Praxen dokumentiert wird
- Fort- und Weiterbildung

Zu dieser Arbeit wurden die Ergebnisse der Stichtagserhebungen der AGATE in den Jahren 1995 bis 2008 ausgewertet und Verlaufsveränderungen in Bezug auf Altersstruktur, Geschlecht und Wirkstoffgruppen dokumentiert.

Da die Daten nur zweimal im Jahr an bestimmten Tagen erhoben werden, können individuelle Dosierungen, ein Wechsel des Antidepressivums während einer Behandlung oder kurzfristige Behandlungen nicht dokumentiert werden. Demnach können nur Daten verglichen werden, die zu bestimmten Stichtagen erhoben werden.

Außerdem treffen sich alle zwei Monate Mitglieder der angeschlossenen Kliniken zu einer zentralen Fallkonferenz. Dabei werden die dokumentierten UAW's diskutiert. Bei der Bewertung wird nach einem Sechs-Punktesystem (Abb. 7) vorgegangen. Erwähnenswert ist, dass die AGATE als "intensiviertes Spontanerfassungssystem" arbeitet, d.h. dass in den beteiligten Kliniken bzw. Häusern regelmäßig Mitarbeiter nachfragen, ob es schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen gegeben hat. Zudem schauen diese Mitarbeiter auch Krankenblätter durch, damit sie heraus-

finden, ob Medikamente abgesetzt worden sind, was evtl. auf eine Unverträglichkeit (UAW) zurückzuführen wäre [Haen, 2004]. Die Daten wurden zu Alter, Geschlecht, kompletter Medikation und psychiatrischer Erkrankung anonymisiert erfasst.

2.2 Wie werden die Stichtagserhebungen durchgeführt?

Bei den Stichtagserhebungen werden an zwei Tagen im Jahr (im April und im Oktober) Daten über das Diagnose-bezogene Verordnungsverhalten anonymisiert erfasst und ausgewertet. Die Datengrundlage dieser Arbeit bilden die seit 1995 bis 2008 erhobenen Stichtagserhebungen, die

Maske für den Datenabruf 1

Patientenauswahl für die Auswertung

Überschrift: Antidepressiva

Fallnr.	
Land	
Geschlecht	
Psychiatrische Diagnose	
Kliniktyp	
Klinik	
Geburtsjahr	
Psycho-Gruppe	
Diagnosegruppe	
Stoffnummer(n)	201,211,212,213,21
Untergruppe 1	
Untergruppe 2	
Erfassungsdatum	
Tagdosis	
Dosis bei Depotmedik.	
Alter bei Erfassung	
Hauptgruppe	
Medikamentename	
Station	

verabreichte Inhaltsstoffe:

allein in Kombination
 überhaupt nicht relevant

verabreichte Gruppen:

allein in Kombination
 überhaupt nicht relevant

verabreichte Untergruppen:

allein in Kombination
 überhaupt nicht relevant

SQL-Filter

Eingabe in blau gekennzeichnete Felder auch mit Doppelklick möglich

zurücksetzen Ende

Screenshot 1

mittels Stichtagserhebungsbögen verschickt, ausgefüllt und zentral eingegeben werden. Screenshot 1 zeigt die Eingabemaske, in welcher Daten nach verschiedenen Merkmalen, wie Erfassungsdatum, Stoffnummern usw. abgerufen werden können.

Nach Auswahl der entsprechenden Vorkriterien ist es nun möglich, wie Screenshot 2 und 3 zeigen, eine weitere detailliertere Mehrfachauswahl (Alter, Geschlecht, Dosis usw.) zu treffen.

Maske für den Datenabruf 2

Stichtag - Erfassung und Auswertung von Medikamenten (26.Feb. 2008) - 132.199.16.52:c:/bkhdb/bayern1995_2008.med - 123136 Fälle nur Lesen

Neueintrag Fallnr Pat Medikamente Import/Export Übersicht Liste Suche Drucke Pat.-Berechn. Med.-Berechn. Hilfstabellen Feldnamen Nützliches Anwendung Rechtevergabe

Antidepressiva

FALLNR	STOFF_NR	MEDIKAMENT	TAG_DOSIS	DOSIS	MED_GRUPPE	UNTER_GR	HAUPT_GR	INTERVALL	DATUM
A00042004718	213	REMERGIL		30	AD	SONAD	71		20.04.2000
A00042004759	290	ZOLOFT		150	AD	SSRI	71		20.04.2000
A00042004816	220	TREVILOR		75	AD	SSNRI	71		20.04.2000
A00042004890	341	INSIDON		100	TR	TZA	71		20.04.2000
A00042004890	290	ZOLOFT		50	AD	SSRI	71		20.04.2000
A00042004916	341	INSIDON		75	TR	TZA	71		20.04.2000
A00042004924	213	REMERGIL		45	AD	SONAD	71		20.04.2000
A00042004924	289	CIPRAMIL		40	AD	SSRI	71		20.04.2000
A00042004957	289	CIPRAMIL		40	AD	SSRI	71		20.04.2000
A00042004981	251	SAROTEN		25	AD	TZA	71		20.04.2000
A00042004999	289	CIPRAMIL		20	AD	SSRI	71		20.04.2000
A00042004999	220	TREVILOR		37,5	AD	SSNRI	71		20.04.2000
A00042005004	289	CIPRAMIL		40	AD	SSRI	71		20.04.2000
A00042005012	222	EDRONAX		2	AD	SNRI	71		20.04.2000

Drucke Übersicht Fallnr.-ändern Speichern

Screenshot 2

Maske für den Datenabruf 3

Patientenbezogene Medikamentenauswertung

<input type="checkbox"/> Codeanzeige	<input checked="" type="checkbox"/> Standardüberschrift	30	Altersintervall in Jahren
<input checked="" type="checkbox"/> Auswahl anzeigen	<input type="checkbox"/> neue Seite nach jeder Auswertung	1	Anzeigeschwelle
<input type="checkbox"/> keine Mehrfachausgaben bei 2-er- und 3-er-Kombinations- und Partnerauswertungen			

<input type="checkbox"/> Anzahl der Medikamente pro Patient	<input type="checkbox"/> Häufigkeit von Klinik(Stations)-Typ
<input type="checkbox"/> Anzahl der Psychopharmaka pro Patient	<input type="checkbox"/> Häufigkeit von Altersgruppe
<input type="checkbox"/> Anzahl der Antidepressiva pro Patient	<input type="checkbox"/> Anzahl der Medikamente pro Patient
<input type="checkbox"/> Anzahl der Neuroleptika pro Patient	<input type="checkbox"/> Anzahl der Psychopharmaka pro Patient
<input type="checkbox"/> Durchschnittliche Dosis	<input type="checkbox"/> Anzahl der Antidepressiva pro Patient
<input type="checkbox"/> Stoffe, allein gegeben	<input type="checkbox"/> Anzahl der Neuroleptika pro Patient
<input type="checkbox"/> Stoffe in Zweier-Kombination	<input type="checkbox"/> Durchschnittliche Dosis
<input type="checkbox"/> Stoffe in Dreier-Kombination	<input type="checkbox"/> Stoffe, allein gegeben
<input type="checkbox"/> Partnerstoffe	<input type="checkbox"/> Stoffe in Zweier-Kombination
<input type="checkbox"/> Häufigkeit von Psychogruppe	<input type="checkbox"/> Stoffe in Dreier-Kombination
<input type="checkbox"/> Häufigkeit von Med-Untergruppe 1	<input type="checkbox"/> Partnerstoffe
<input type="checkbox"/> Häufigkeit von Med-Untergruppe 2	<input type="checkbox"/> Häufigkeit von Psychogruppe
<input type="checkbox"/> Häufigkeit von Stoffnr.	<input type="checkbox"/> Häufigkeit von Med-Untergruppe 1
<input type="checkbox"/> Häufigkeit von Medikament	<input type="checkbox"/> Häufigkeit von Med-Untergruppe 2
<input type="checkbox"/> Häufigkeit von Med.-Hauptgruppe	<input type="checkbox"/> Häufigkeit von Stoffnr.
<input type="checkbox"/> Häufigkeit von Klinikkürzel	<input type="checkbox"/> Häufigkeit von Medikament
<input type="checkbox"/> Häufigkeit von Klinik	<input type="checkbox"/> Häufigkeit von Med.-Hauptgruppe
<input type="checkbox"/> Häufigkeit von Geschlecht	<input type="checkbox"/> Häufigkeit von Klinikkürzel
<input type="checkbox"/> Häufigkeit von Diagnosegruppe	<input type="checkbox"/> Häufigkeit von Klinik
<input type="checkbox"/> Häufigkeit von Station	<input type="checkbox"/> Häufigkeit von Geschlecht

Häufigkeit von:

Nr.	Kreuztabelle von:	und:	sortiert nach:
1.	<input type="button" value="kein"/>	<input type="button" value="kein"/>	<input type="button" value="kein."/>
2.	<input type="button" value="kein"/>	<input type="button" value="kein"/>	<input type="button" value="kein."/>
3.	<input type="button" value="kein"/>	<input type="button" value="kein"/>	<input type="button" value="kein."/>
4.	<input type="button" value="kein"/>	<input type="button" value="kein"/>	<input type="button" value="kein."/>
5.	<input type="button" value="kein"/>	<input type="button" value="kein"/>	<input type="button" value="kein."/>
6.	<input type="button" value="kein"/>	<input type="button" value="kein"/>	<input type="button" value="kein."/>

Darstellung: kompakt Matrix

Berechnen: Fallanzahl (absolut) Fallanzahl (Prozent)
 Pat.-Anzahl (absolut) Pat.-Anzahl (Prozent)

Ausgabe von Häufigkeitsberechnungen sortiert nach:
 Item und Anzahl Item Anzahl

Screenshot 3

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Stichtagsdaten der medikamentösen Behandlung depressiv Erkrankter im Zeitraum 1995 bis 2008 auszuwerten.

Durch die ICD-10 Klassifikation (F31/F32/F33) hat sich die Einteilung der Diagnosegruppen wesentlich verändert, sodass die diagnosespezifische Auswertung erst ab dem Jahre 2000 in dieser Arbeit dargestellt wird. Diagnose-unabhängige Auswertungen beziehen sich auf alle Diagnosen und damit auf den gesamten Zeitraum. Eine Differenzierung erfolgt in der Anzahl der Verordnungen pro Patienten und der AD-Verordnungen nach den einzelnen Substanzen bzw. Stoffgruppen. Die Resultate werden in Teilmengen ermittelt und in Grafiken dargestellt und beschrieben.

3. ERGEBNISSE

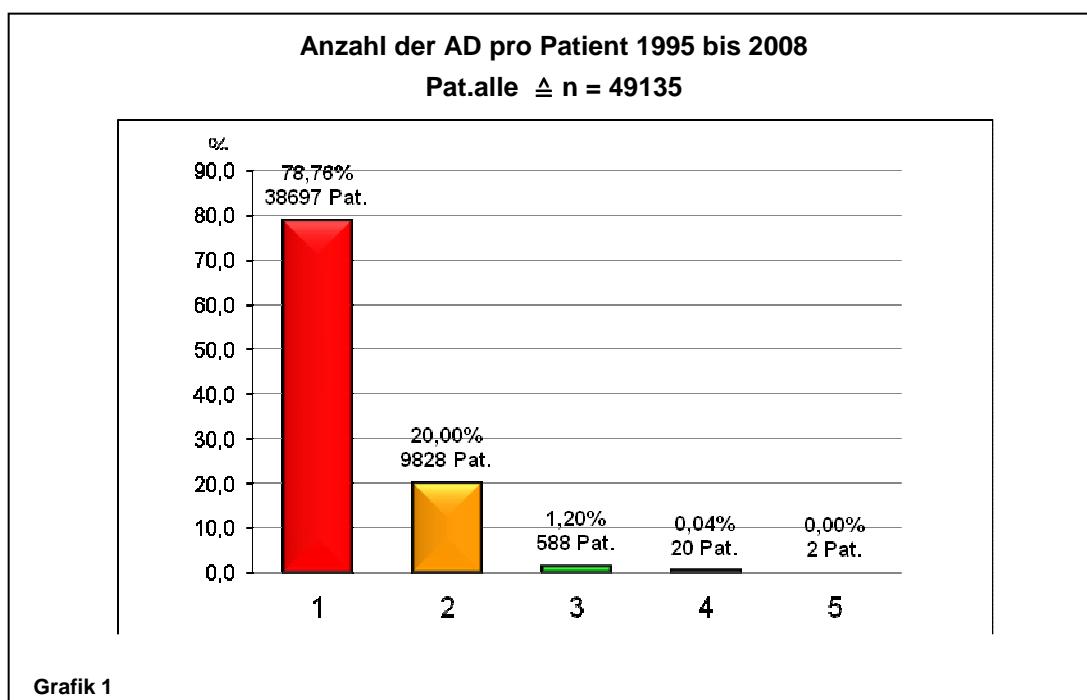
3.1 Antidepressiva 1995 - 2008

In den folgenden Übersichten werden die Ergebnisse der AGATE-Stichtagserhebungen aus allen teilnehmenden Kliniken und Praxen aus den Jahren 1995 bis 2008 dargestellt.

Im Zeitraum von 1995 bis 2008 wurden die Daten von 49135 Patienten (= 100% = n \triangleq Pat.alle) erfasst. Hierbei wurden 60360 Antidepressiva (= 100% = n \triangleq ADalle) verordnet.

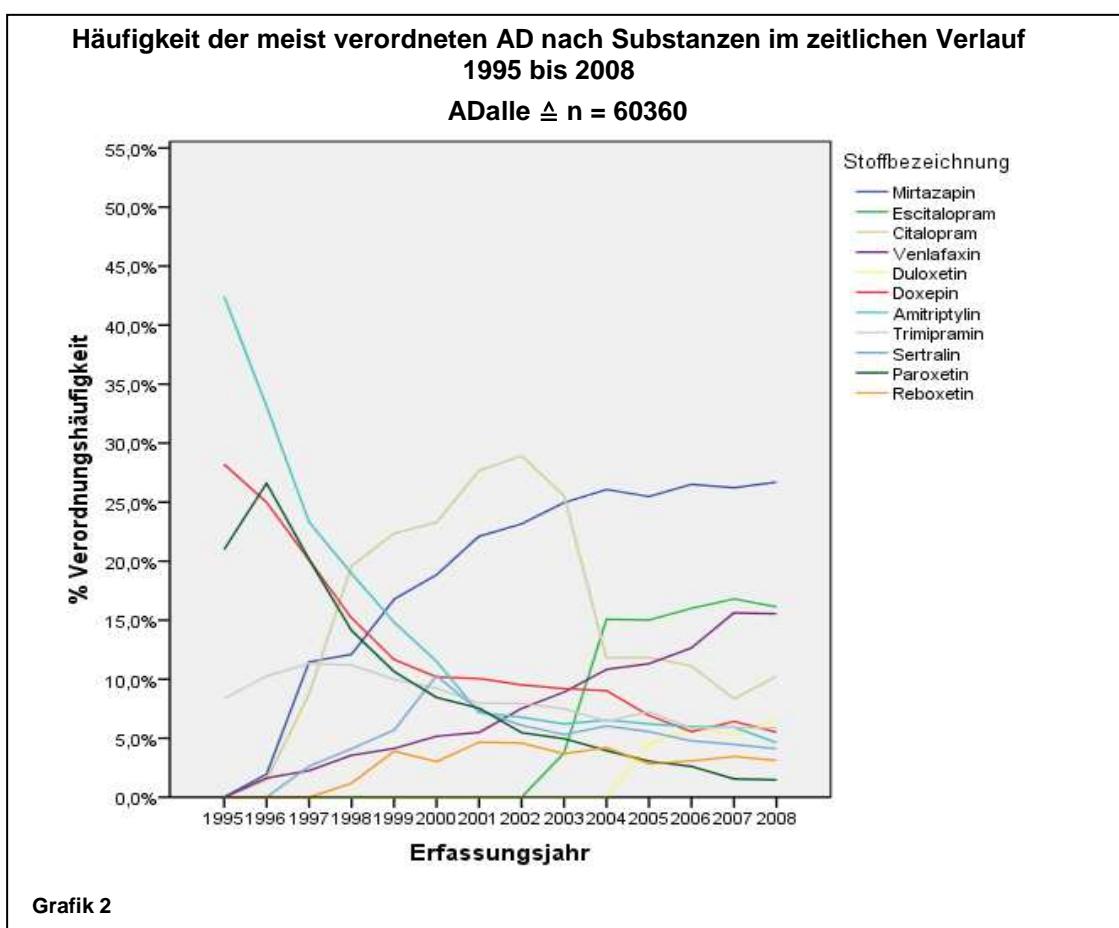
3.1.1 Häufigkeit der verordneten Antidepressiva

Den Patienten wurden max. bis zu vier verschiedene AD gleichzeitig verabreicht. Wie das Diagramm (Grafik 1) zeigt (x-Achse=Anzahl AD, y-Achse=%), erhielten 78,76% der Patienten ein AD, 20,00% der Pat. zwei, 1,20% drei, 0,04% vier und zwei Patienten erhielten fünf AD gleichzeitig.



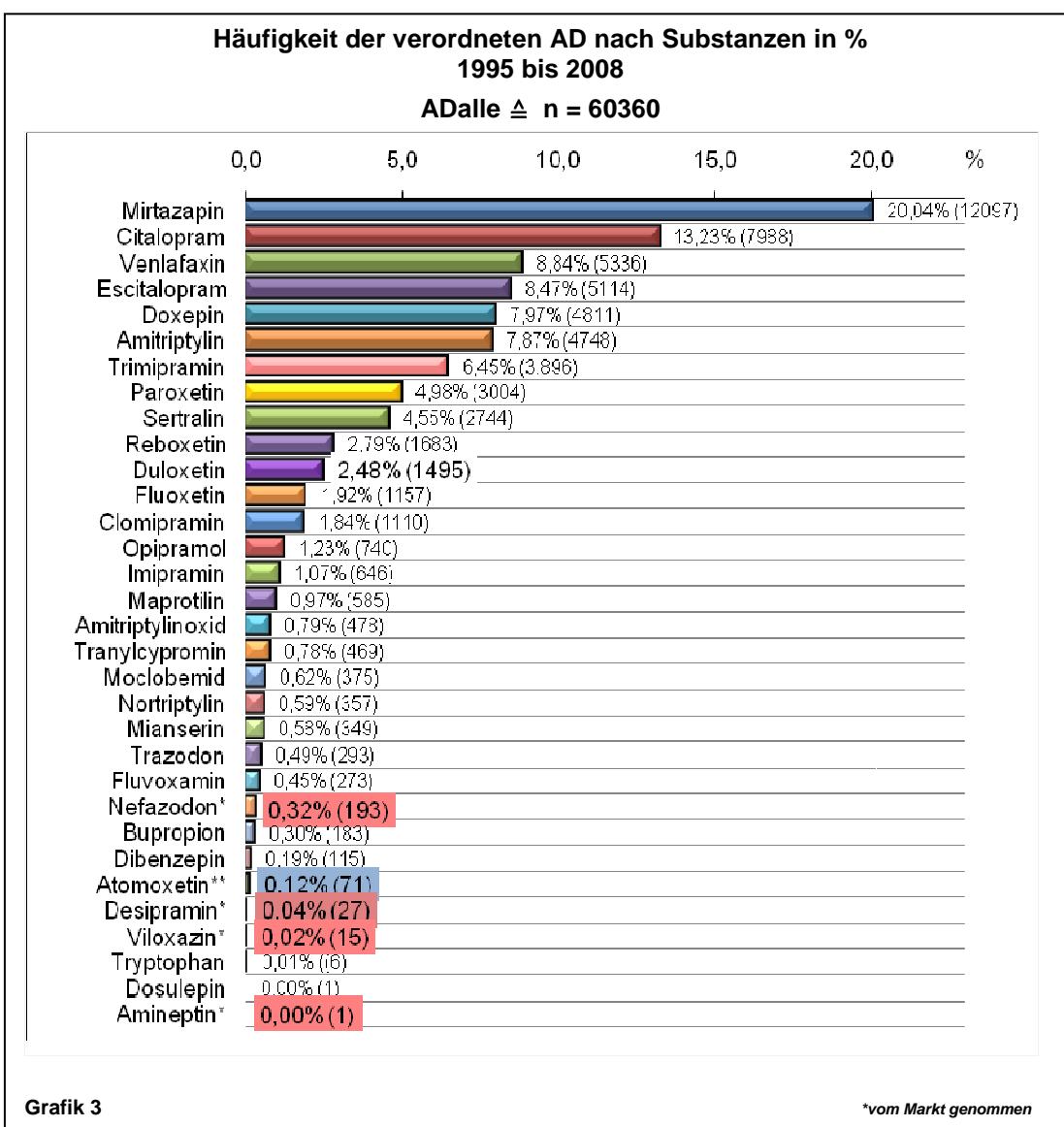
3.1.2 Häufigkeit der meist verordneten AD nach Substanzen im zeitlichen Verlauf

Die folgende Grafik 2 (x-Achse=%, y-Achse=Erfassungsjahr) zeigt die elf häufigsten verschriebenen AD im zeitlichen Verlauf. Das AD Citalopram wurde ab dem Jahre 1995 bis 2002 am häufigsten verordnet. 2004 fiel die Verordnungshäufigkeit von Citalopram unter 10% und wurde vom AD Escitalopram und durch Venlafaxin verdrängt. Das im Jahre 1995 noch am häufigsten verordnete AD Amitriptylin (über 40%) sowie Paroxetin und Doxepin fielen bis 2002 unter die 10% Grenze, wohl zu Gunsten von Mirtazapin, das seit 2004 das meist verordneten AD ist.



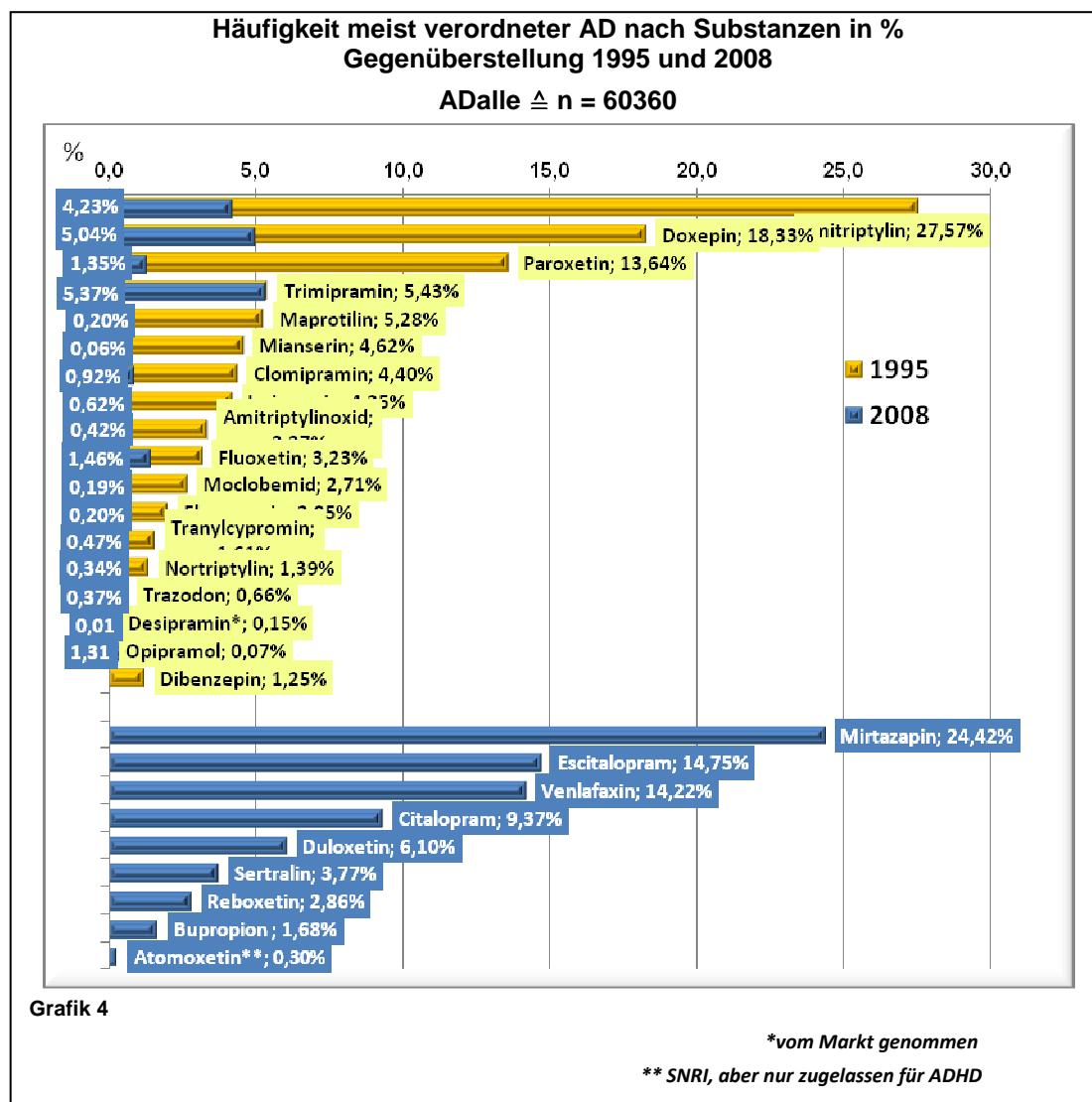
3.1.3 Häufigkeit der verordneten AD nach Substanzen

Grafik 3 (x-Achse=%, y-Achse=Substanz) zeigt, dass Mirtazapin (20,04%), Citalopram (13,23%), Venlafaxin (8,84%), Escitalopram (8,47%) Doxepin (7,97%), Amitriptylin (7,87%), Trimipramin (6,45%), und Paroxetin [4,98%] die am häufigsten verordneten AD sind. Die AD Dibenzepin, Viloxazin (2006) und Amineptin (2005) sind zwischenzeitlich vom Markt genommen worden und haben daher keine Relevanz. Sie wurden aber aus Gründen der Vollständigkeit in der Auswertung berücksichtigt.



Grafik 3

In Tabelle 5 werden die meist verordneten AD von den Jahren 1995 und 2008 in Summe und Prozent gegenübergestellt. Grafik 4 (x-Achse=%, y-Achse=Substanz) zeigt, dass neuere AD die 1995 noch meist verordneten AD fast völlig verdrängt haben. Während Amitriptylin 1995 mit 27,57% noch an erster Stelle der verordneten AD lag, war es 2008 bereits an achter Stelle mit nur 4,23%. Auch bei den anderen AD haben sich die Verordnungshäufigkeiten stark verändert (Doxepin 1995: 18,33 % - 2008: 5,04 %; Paroxetin 1995: 13,64% - 2008: 1,35%; Trimipramin 1995: 5,43% - 2008: 5,37%; Maprotilin 2008: 5,28% - 2008: 0,20%; Mianserin 1995: 4,62% - 2008: 0,06%; Clomipramin 2008: 0,20%; Mianserin 1995: 4,62% - 2008: 0,06%; Clomipramin



1995: 4,40% - 2008: 0,92%; Imipramin 1995: 4,25% - 2008: 0,62%; Amitriptylinoxid 1995: 3,37% - 2008: 4,23%; Fluoxetin 1995: 3,23% - 2008: 1,46%; Moclobemid 1995: 3,23% - 2008: 0,19%; Fluvoxamin 1995: 2,05% - 2008: 0,20%; Tranylcypromin 1995: 1,61% - 2008: 0,47%; Nortriptylin 1995: 1,39% - 2008: 0,34%; Dibenzepin 1995: 1,25% - 2008: 0,00%; Trazodon 1995: 0,66% - 2008: 0,37%; Desipramin 1995: 0,15% - 2008: 0,01%; Opipramol 1995: 0,07% - 2008: 1,31%).

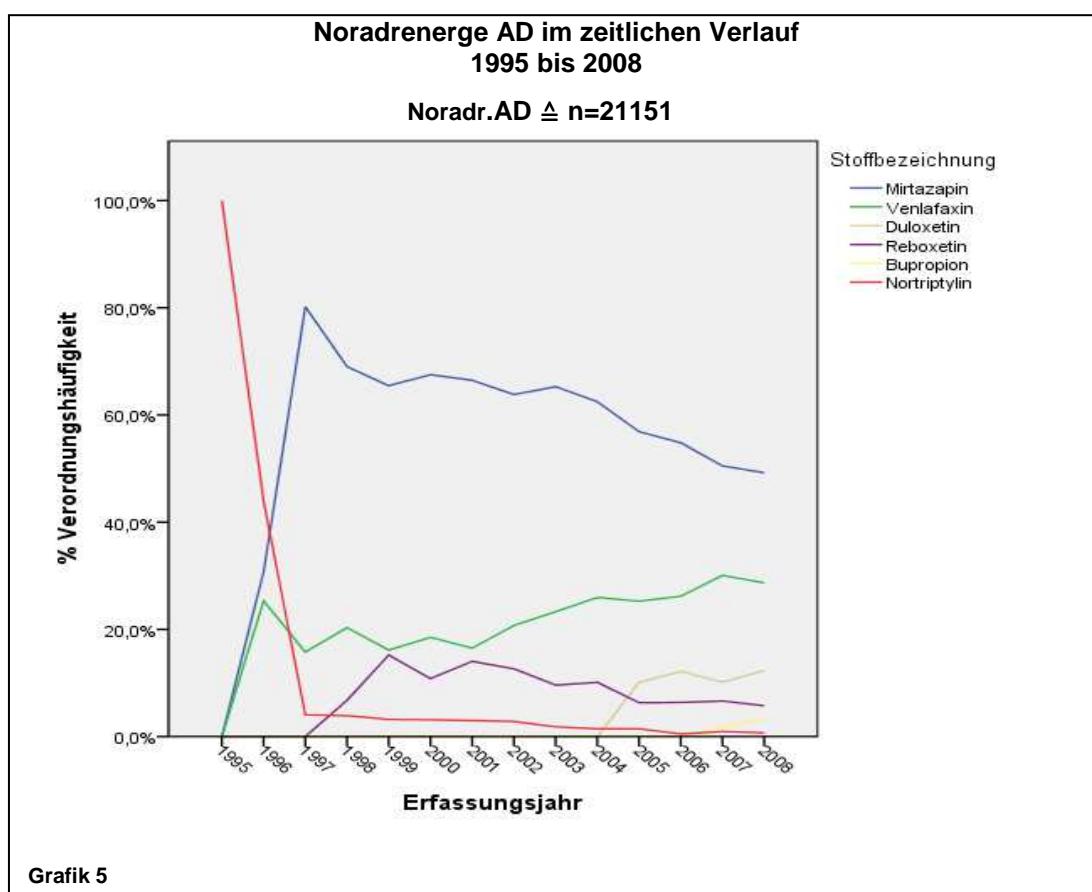
Mirtazapin (2008: 24,42%), Escitalopram (2008: 14,75%), Venlafaxin (2008: 14,22%), Citalopram (2008: 9,37%), Duloxetin (2008: 6,10%), Sertralin (2008: 3,77%), Reboxetin (2008: 2,86%), Bupropion (2008: 1,68%), Atomoxetin (2008: 0,30%) waren 1995 noch nicht auf dem Markt bzw. wurden 1995 noch nicht verordnet.

3.1.3.1 Noradrenerge AD im zeitlichen Verlauf

Unter den noradrenergen AD ist Mirtazapin mit 80% im Jahre 1997 und mit fast 60% im Jahre 2008 das am häufigst verordnete AD (Grafik 5 - x-Achse=Erfassungsjahr, y-Achse=%). Die Verordnung von Reboxetin zeigt von 1997 bis 1999 im Wesentlichen einen Anstieg (bis knapp unter 20%), nimmt aber im gesamten Verordnungszeitraum wieder ab und fällt unter 10%. Die deutlichste Veränderung zeigt sich unter den noradrenergen AD im Verordnungsverhalten bei Nortriptylin. Während es

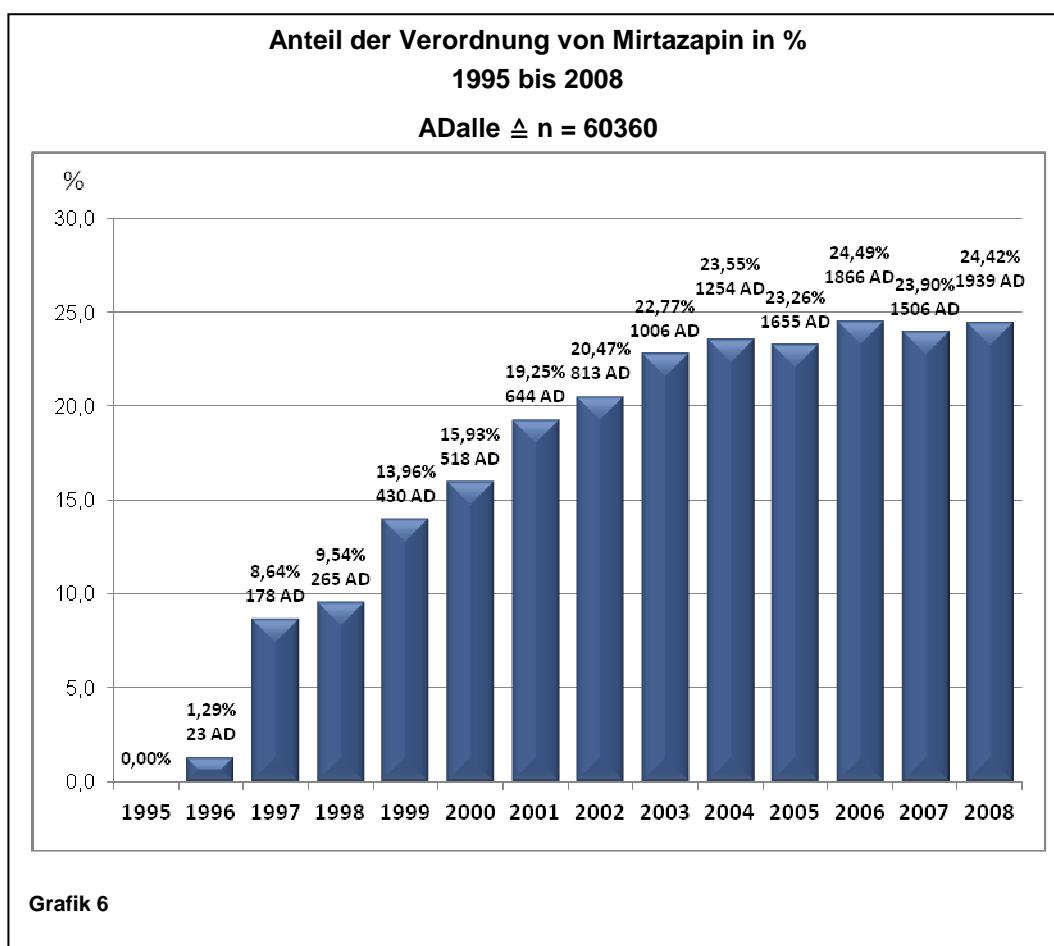
1996 das am meist verordnete AD mit fast 100% war, fiel es innerhalb von einem Jahr unter 0,5% der Gesamtverordnungen.

Mirtazapin und Venlafaxin verdrängten Nortriptylin innerhalb eines Jahres vom meist verordneten noradrenergen AD über den gesamten Zeitraum bis 2008 unter 0,5%. Venlafaxin zeigte seit seiner Einführung 1996 neben Mirtazapin einen tendenziell stetigen Anstieg in der Verordnungshäufigkeit. 30% wurden allerdings nie überschritten. Die Verordnungshäufigkeit von Reboxetin stieg von 1997 bis 1999 auf über 15% und wurde somit 1999 fast genauso häufig verordnet wie Venlafaxin. Während die Verordnungshäufigkeit von Venlafaxin in den Folgejahren weiterhin bis auf 30% stieg, fiel Reboxetin bis 2008 auf unter 5%. Duloxetin wurde ab 2004 verordnet und erreichte 2008 15% aller Verordnungen. Bupropion, das ab 2007 verordnete wurde, blieb unter 5%.



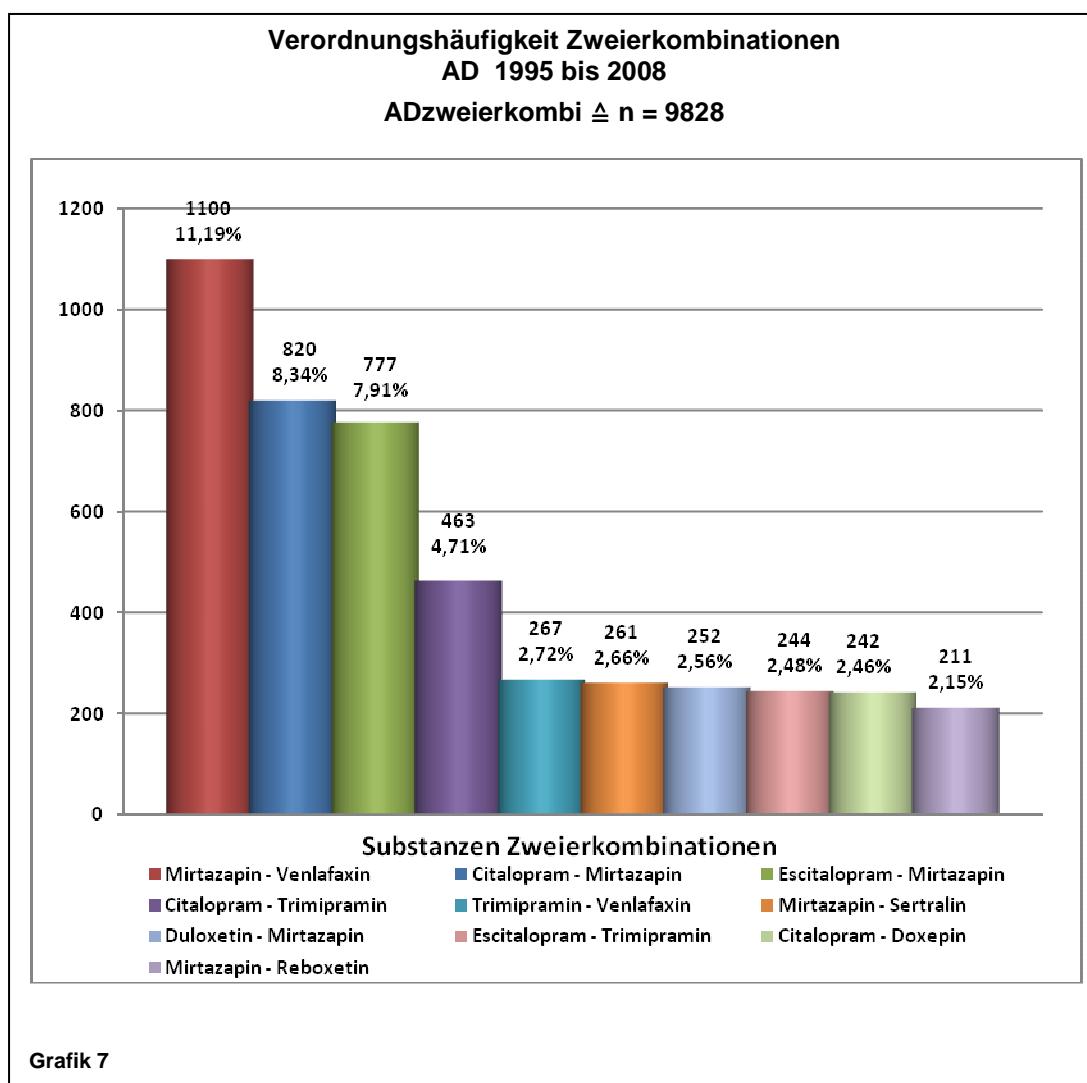
3.1.3.2 Mirtazapin im Vergleich zu allen AD

Im Gesamtvergleich zu allen AD ist Mirtazapin in den Jahren 1995 bis 2008 mit 20,04% das meist verordnete AD (Grafik 6 - x-Achse=Verordnungszeitraum, y-Achse=%). Schon ein Jahr nach seiner europaweiten Zulassung 1996 hatte Mirtazapin eine Verordnungshäufigkeit von über 8%. 2002 wurde es schon am fünf häufigsten verabreicht und entwickelte sich bis heute zum meist verordneten AD.



3.1.3.3 Verordnungshäufigkeit von Zweierkombinationen

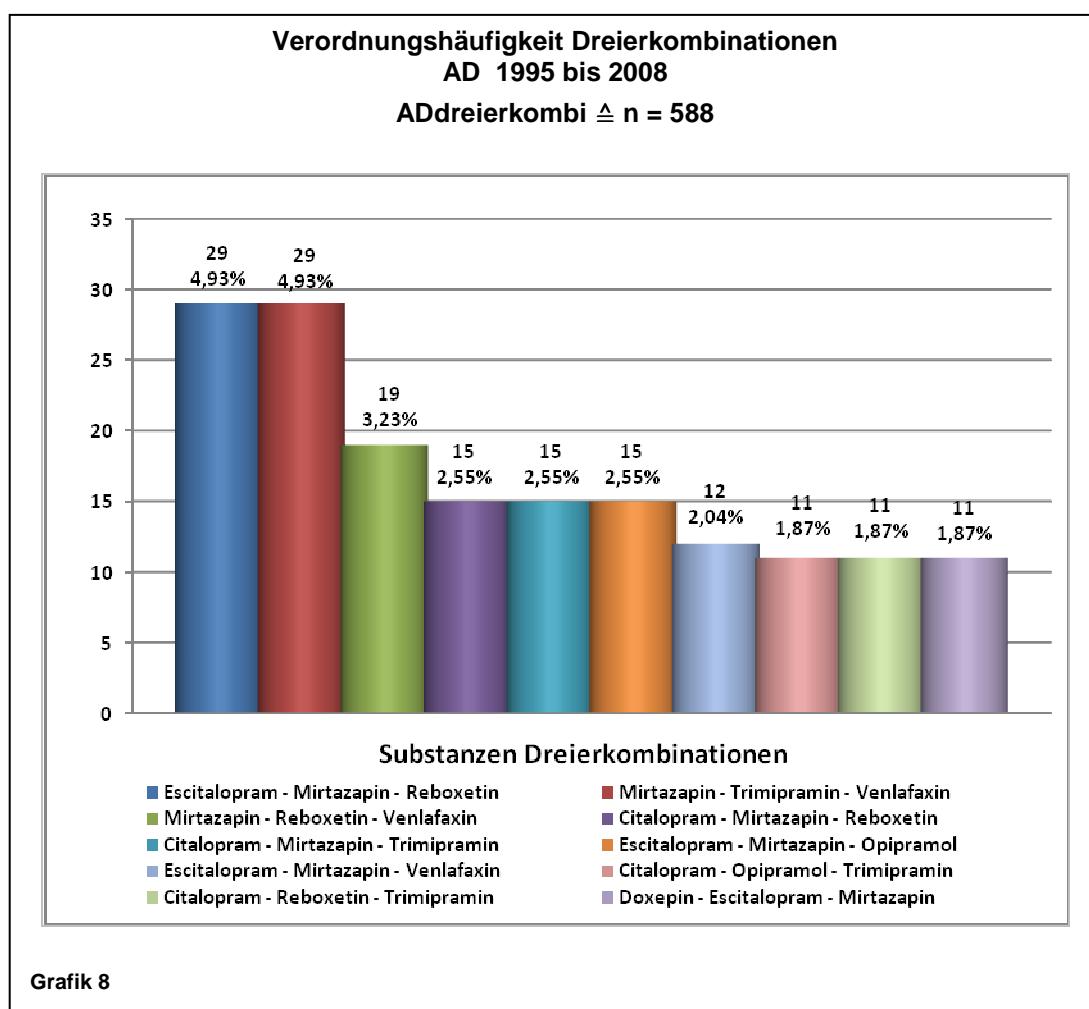
Kombinationen aus zwei AD wurden insgesamt 9828-mal (=100%) verordnet (Grafik 7 – x-Achse=Med.zweierkombi, y-Achse=AnzahlZweierkombi). Die zehn häufigsten Kombinationen aus zwei Substanzen waren Mirtazapin und Venlafaxin (11,19%), Citalopram und Mirtazapin (8,34%), Escitalopram und Mirtazapin (7,91%), Citalopram und Trimipramin (4,71%), Trimipramin und Venlafaxin (2,72%), Mirtazapin und Sertraline (2,66%), Duloxetin und Mirtazapin (2,56%), Escita-



Iopram und Trimipramin (2,48%), Citalopram und Doxepin (2,46%) und Mirtazapin und Reboxetin (2,15%).

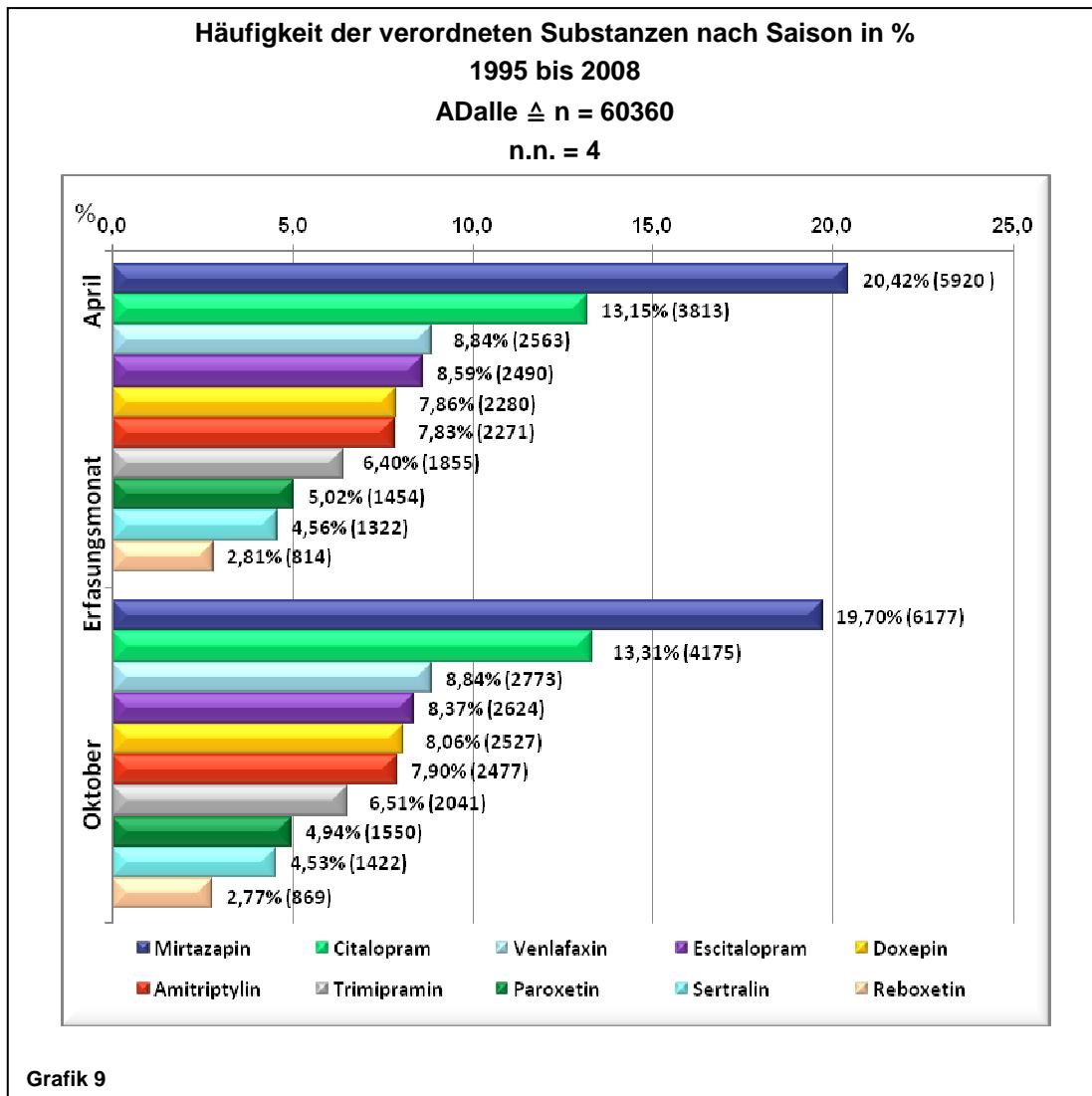
3.1.3.4 Verordnungshäufigkeit von Dreierkombinationen

Grafik 8 zeigt die zehn häufigsten Kombinationen aus drei AD. Eine Kombination aus drei Substanzen wurde insgesamt 588-mal (100%) verordnet (Grafik 8 – x-Achse=Med.dreierkombi, y-Achse=AnzahlDreierkombi), wobei Escitalopram, Mirtazapin und Reboxetin (4,93%) und Mirtazapin, Trimipramin und Venlafaxin (4,93%) die häufigsten Kombinationen aus drei Substanzen waren.



3.1.4 Häufigkeit der verordneten Substanzen nach Saison

Affektive Störungen können u.a. saisonale Merkmale aufweisen, d.h. dass speziell zu bestimmten Jahreszeiten, meist im Herbst und Winter (sogenannte Winterdepression), depressive Phasen auftreten [Berlit, 2006].



Speziell gegen diese Winterdepression ist z.B. die Wirksamkeit der Lichttherapie eindeutig nachgewiesen. Es war daher festzustellen, ob saisonale Erkrankungen auch mit speziellen AD behandelt werden. Grafik 9

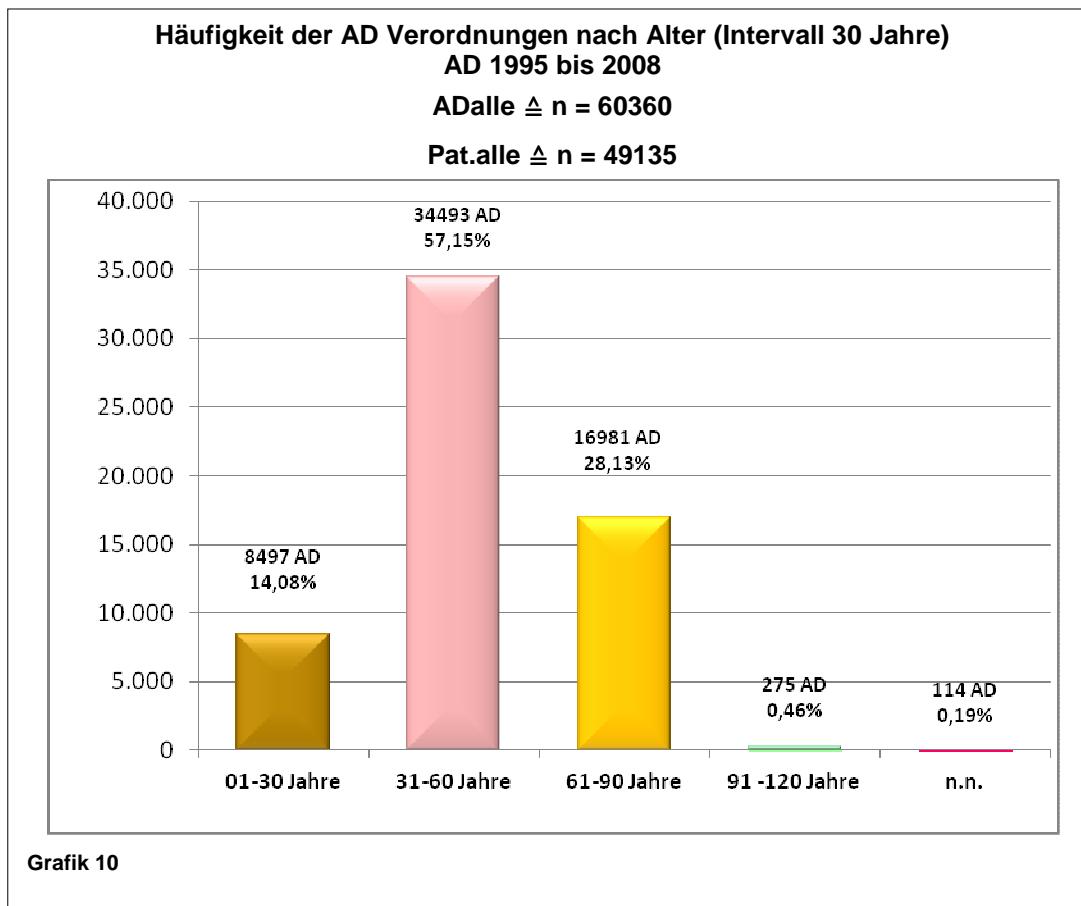
(x-Achse=Substanz, y-Achse=Saison) zeigt, dass sich in der Häufigkeit der verordneten Substanzen im Hinblick auf die Jahreszeit keine relevanten Unterschiede zeigen, d.h. dass bei saisonalen Erkrankungen keine speziellen AD verabreicht werden.

3. 1.5 Häufigkeit der Verordnungen nach Alter

Grafik 10 (x-Achse=Altersintervall, y-Achse=Anzahl AD) zeigt die Altersverteilung der mit AD (ADalle \triangleq n = 60360) behandelten Patienten (Pat.alle \triangleq n = 49135).

Es wird zwischen vier Altersgruppen mit einem Intervall von je 30 Jahren unterschieden.

- Patienten im Alter von 1 bis 30 Jahren 8497 Verordnungen (14,08%),
- Patienten im Alter von 31 bis 60 Jahren 34493 Verordnungen (57,15%),
- Patienten im Alter von 61 bis 90 Jahren 16981 Verordnungen (28,13%),
- Patienten im Alter von 91 und 120 Jahren 275 Verordnungen (0,46%),
- 114 Verordnungen (0,19%) konnten aufgrund von fehlender Altersangabe bei der Erfassung der Daten nicht zugeordnet werden und sind deshalb unter n.n. in der Grafik dargestellt.



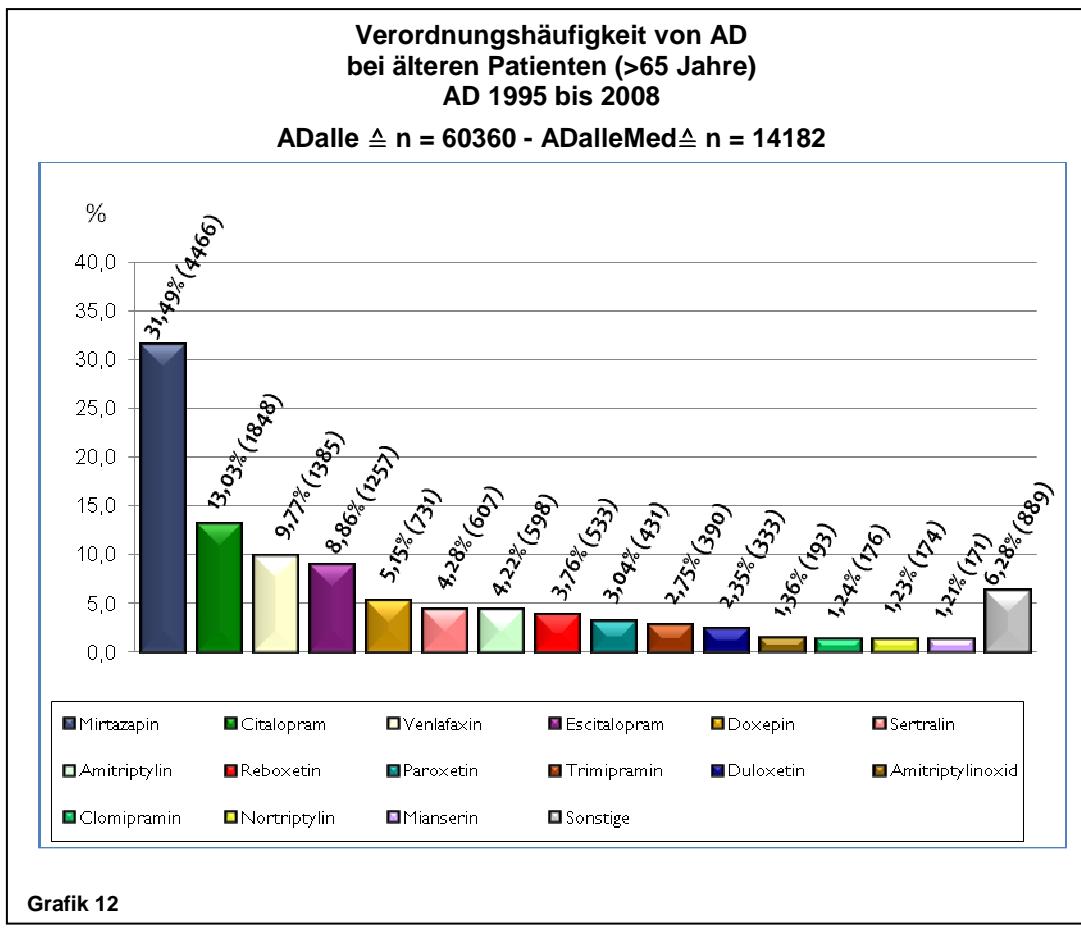
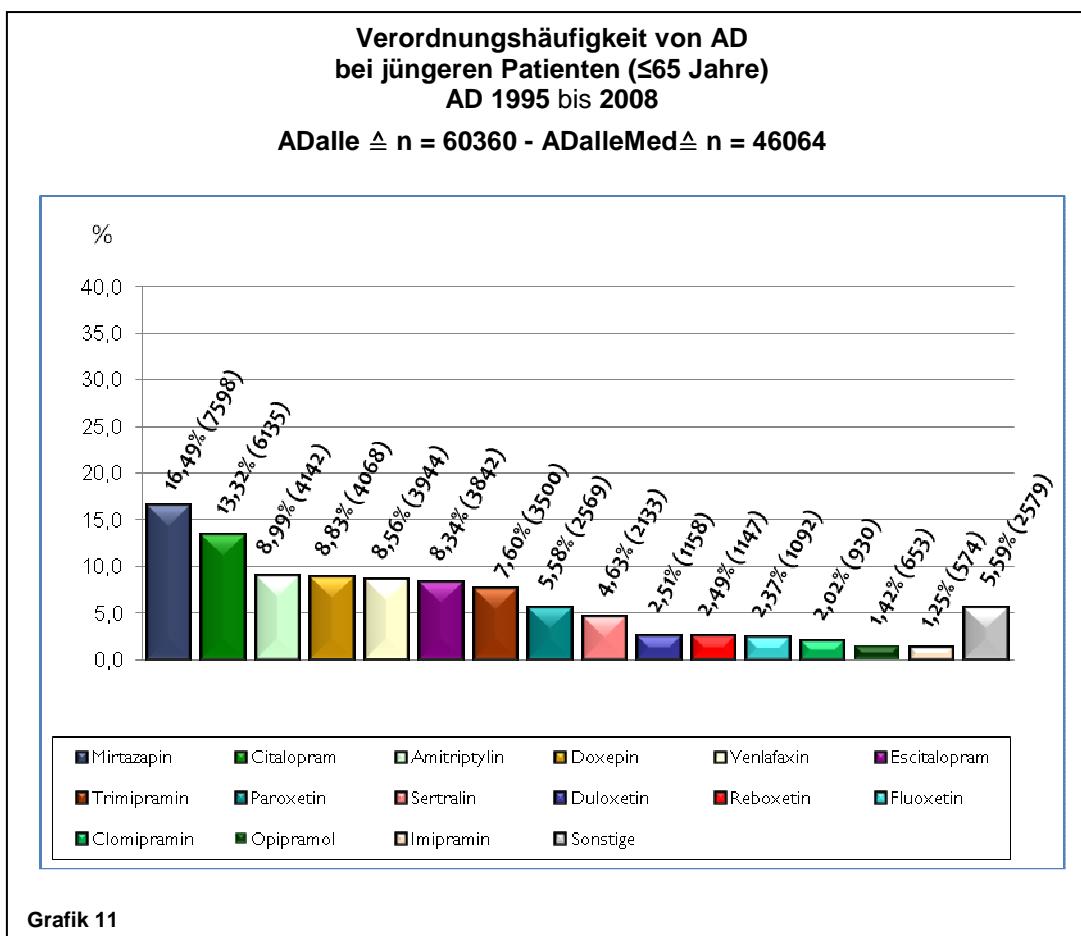
Im Folgenden wurde die Verordnungshäufigkeit der AD in Bezug auf das Alter der Patienten ausgewertet. Dabei wurden die Altersgruppen der unter 65- und 65jährigen und die der über 65-jährigen für die Auswertungen herangezogen. In der Grafik 11 und 12 (x-Achse=Substanz, y-Achse=%) wurden die 10 häufigsten AD dargestellt. Die übrigen AD sind unter „Sonstige“ zusammengefasst, 114 AD konnten wegen fehlender Altersangaben keiner Gruppe zugeordnet werden. Bei beiden Altersgruppen ist die Substanz Mirtazapin das am häufigst verabreichte AD.

Bei den über 65-jährigen Patienten wurde bei einer Gesamtverordnungs-

zahl von 14182 (=100%) die Substanz Mirtazapin 4466-mal (31,49%), Citalopram 1848-mal (=13,03%), Venlafaxin 1385-mal (9,77%), Escitalopram 1257-mal (8,86%) und Doxepin 731-mal (5,15%) verordnet, die sonst noch verordneten AD liegen unter 5%.

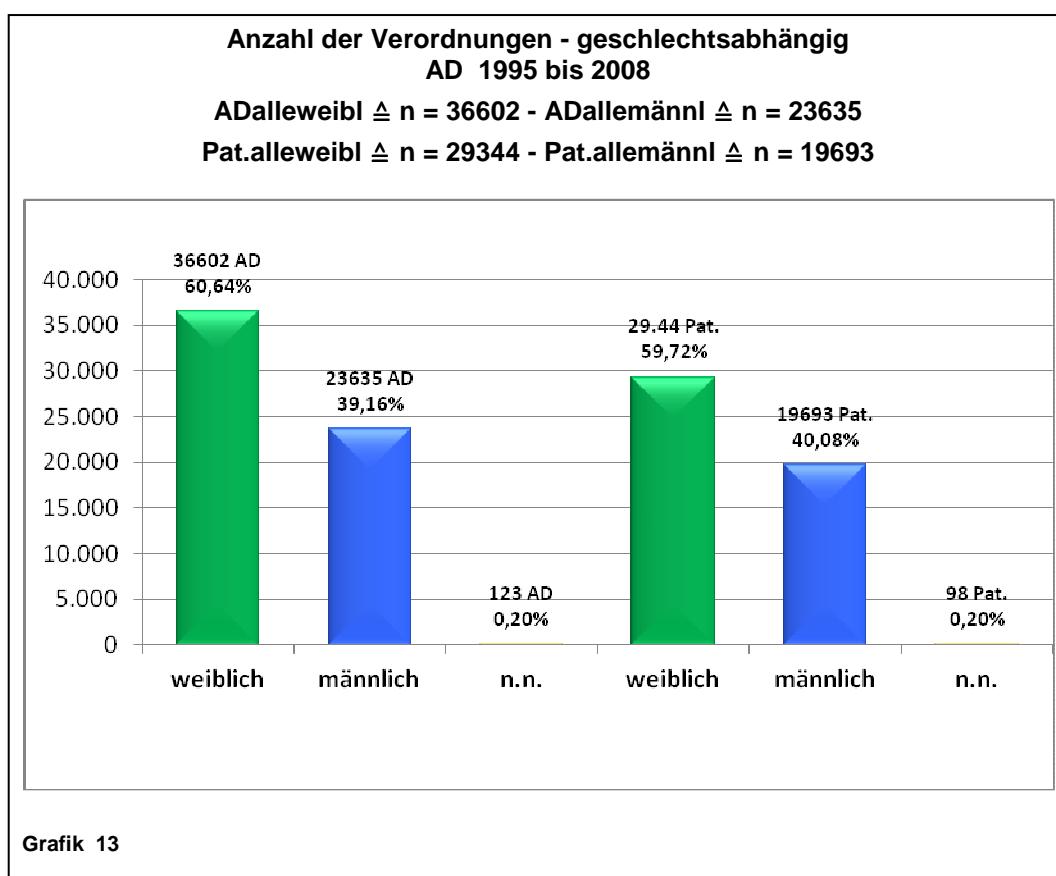
Bei beiden Altersgruppen ist die Substanz Citalopram jeweils an zweiter Stelle mit ca. 13% aller Gesamtverordnungen. Bei den jüngeren Patienten ist die Substanz Amitriptylin 4142-mal (8,99%), an dritter Stelle, gefolgt von Doxepin 4068-mal (8,83%), Venlafaxin 3944-mal (8,56%), Escitalopram 3842-mal (8,34%), Trimipramin 3500-mal (7,60%) und Paroxetin 2569-mal (5,58%).

Es zeigt sich im Vergleich zwischen den jüngeren und älteren Patienten, dass sich die Verordnungshäufigkeit von Mirtazapin bei den über 65-jährigen Patienten mit 31,49% deutlich von den übrigen Verordnungen abhebt, bei den jüngeren Patienten hingegen ist dies nicht zu beobachten. Deutliche Unterschiede zeigen sich bei Amitriptylin, das bei den jüngeren Patienten (8,99%) doppelt so oft verordnet wurde wie bei den älteren Patienten (4,22%). Citalopram wird sowohl bei jüngeren (13,32%) als auch bei älteren Patienten (13,03%) fast gleich häufig verordnet. Bei Trimipramin (≤ 65 : 7,60% - > 65 : 2,75%), Paroxetin (≤ 65 : 5,58% - > 65 : 3,04%) und Doxepin (≤ 65 : 8,83% - > 65 : 5,15%) lassen sich wiederum stark unterschiedliche altersspezifische Verordnungshäufigkeiten erkennen.



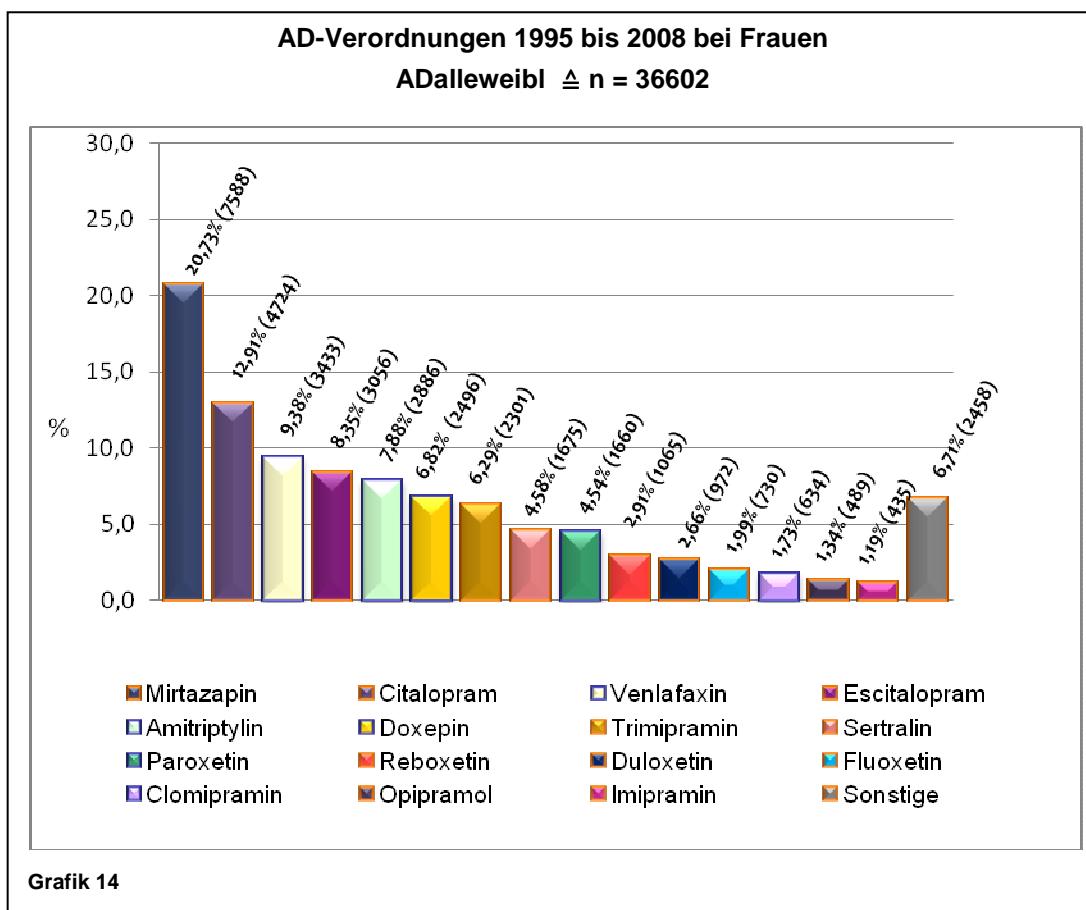
3.1.6 Verordnungsverteilung nach Geschlecht

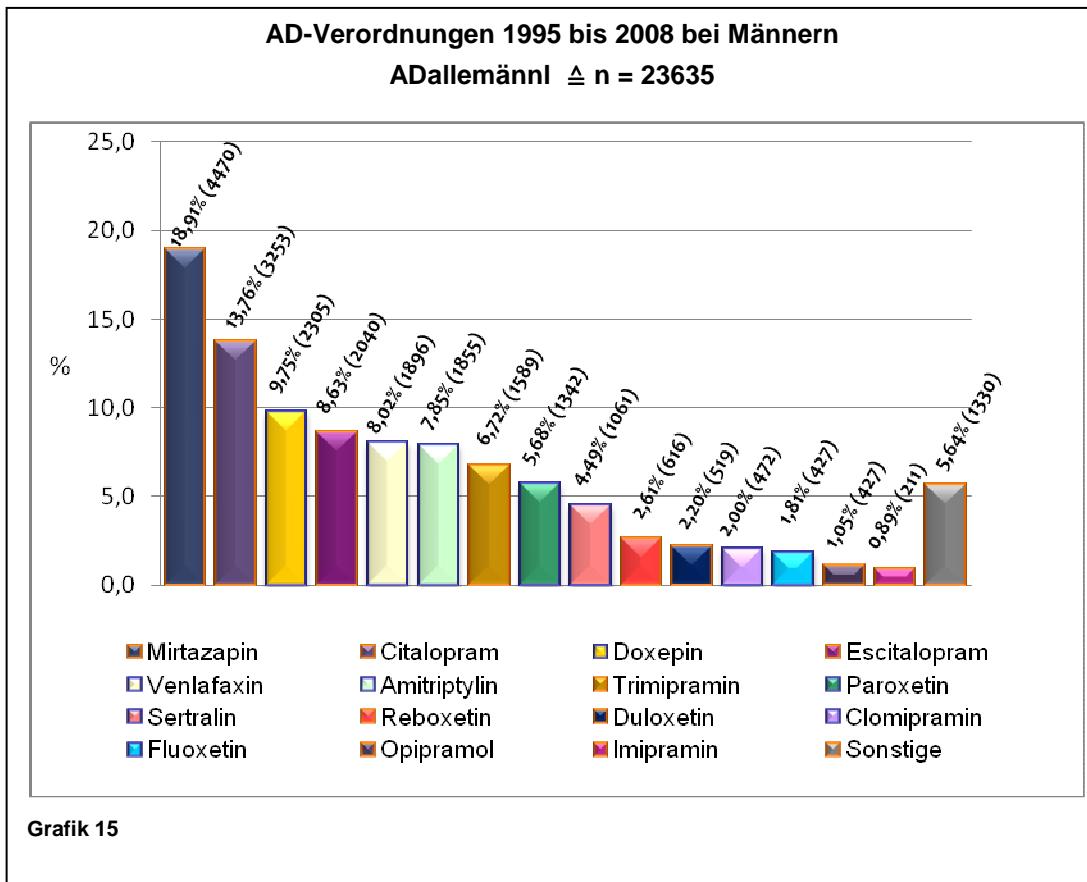
Die Gesamtzahl der Patienten im Beobachtungszeitraum 1995 – 2008 lag bei insgesamt $n = 49135$ (=100% Pat.alle), wobei 29344 (=59,72%) weiblichen Geschlechts und 19693 (=40,08%) männlichen Geschlechts waren. Bei 98 Patienten (=0,20%) wurde das Geschlecht nicht erfasst und 123 AD konnten nicht zugeordnet werden (Grafik 13 – x Achse=Geschlecht, y-Achse=Anzahl AD/Pat.).



Von 60360 (ADalle $\triangleq n$) der Verordnungen verteilen sich 36602 (60,64%) auf Frauen und 23635 (39,16%) auf Männer.

Die beiden folgenden Grafiken 14 und 15 (x-Achse=Stoffgruppe, y-Achse=%) zeigen, dass sowohl bei den Frauen als auch bei den Männern die Substanz Mirtazapin (w:m = 20,73%:18,91% AD) am häufigsten verordnet wurde. Dem folgt sowohl bei den Frauen als auch bei den Männern die Substanz Citalopram mit (w:m = 12,91%:13,76% AD). Die in der Verordnungshäufigkeit folgenden Substanzen für Frauen und Männer unterscheiden sich in den meisten Fällen nur geringfügig. Relevante geschlechtsspezifische Unterschiede bei der Auswahl der Substanzen konnten bis auf die Substanz Doxepin nicht festgestellt werden.

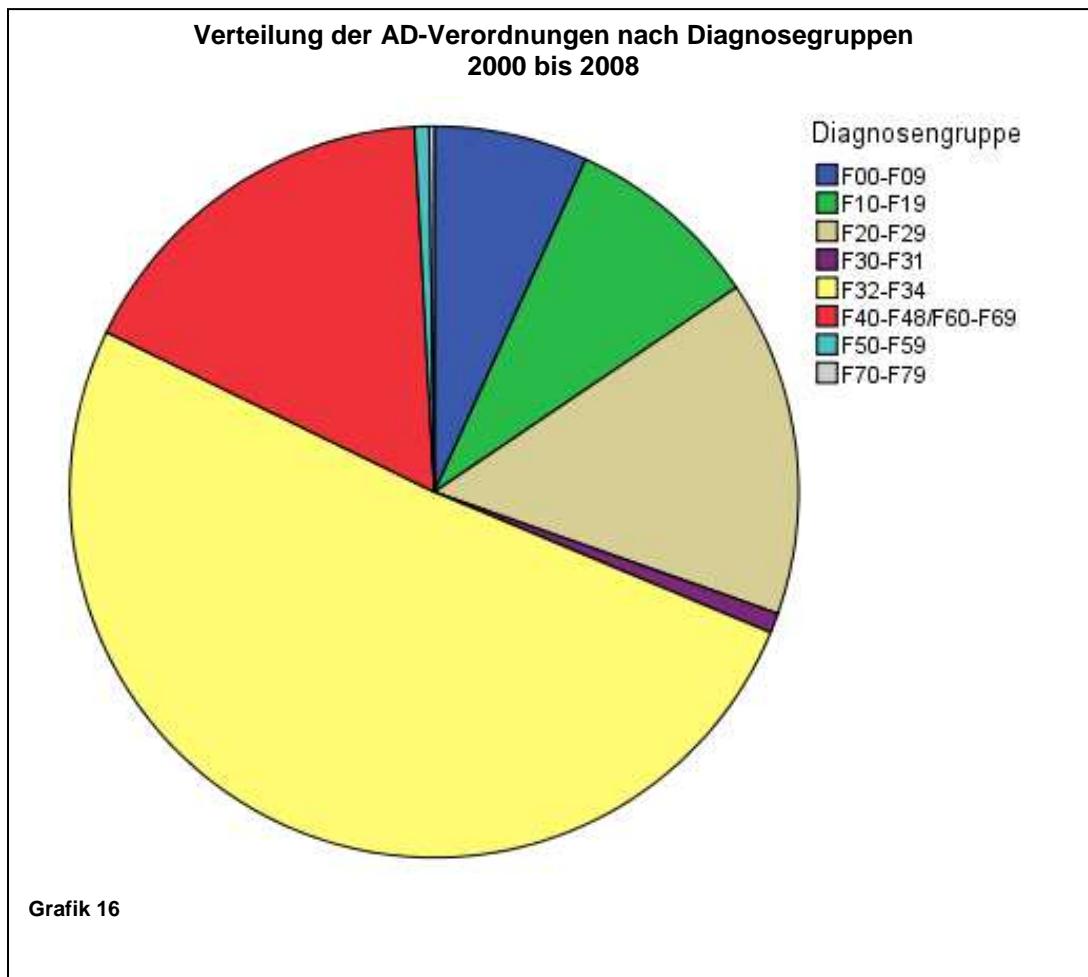




3.1.7 AD-Verordnungen nach Diagnosegruppen

Die Einteilung depressiver Erkrankungen in Diagnosegruppen erfolgte nach der ICD-10-Klassifikation:

	F00-F09	Organische, einschließlich symptomatische psychische Störungen
	F10 – F19	Psychische und Verhaltensstörungen durch psychotrope Substanzen
	F 20-F29	Schizophrenie, schizotype und wahnhafte Störungen
	F30-F31	Manische Störungen/bipolare Störungen
	F32-F34	Depressive Störungen
	F40-F48/F60-F69	Neurotische, Belastungs- und somatoforme Störungen Persönlichkeits- und Verhaltensstörungen
	F50-F59	Verhaltensauffälligkeiten mit körperlichen Störungen und Faktoren
	F70-F79	Intelligenzstörung



3.1.8 Dosisverteilung der am häufigst verordneten AD nach Geschlecht und Alter

Obwohl Frauen an Depressionen wesentlich häufiger erkranken als Männer gibt es noch wenige spezifische Studien über potenzielle therapeutische Profile, was die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Antidepressiva bei Frauen und Männern unterscheidet. Geschlechtsspezifische Merkmale spielen bei der medikamentösen Behandlung mit AD eine wichtige Rolle,

die durch unterschiedliche Tagesdosierung ausgeglichen werden muss. Das hängt damit zusammen, dass es zwischen Mann und Frau deutliche Unterschiede in der Aufnahme der Substanzen, der Verteilung im Organismus, im biochemischen Um- und Abbau, sowie in der Ausscheidung gibt. Hormonelle Einflüsse haben Auswirkungen auf den Stoffwechsel der AD. Der niedrigere Magensauregehalt bei Frauen und die geringere Aktivität von Transportern in der Darmmembran verlangsamen die Aufnahme der Substanzen. Außerdem haben Frauen in der Regel ein anderes Verhältnis von Körperfett zu Muskelmasse mit größerem Verteilungsvolumen für die lipophilen AD, was wiederum zu einer niedrigeren Konzentration im Blut führt [Delina-Stula, 2008].

Die Auswertungen in Tabelle 2 zeigen keine nennenswerten Dosisunterschiede zwischen Männern und Frauen. Bei Amitriptylin liegt die ermittelte Tagesdosis geringfügig niedriger als bei den Männern.

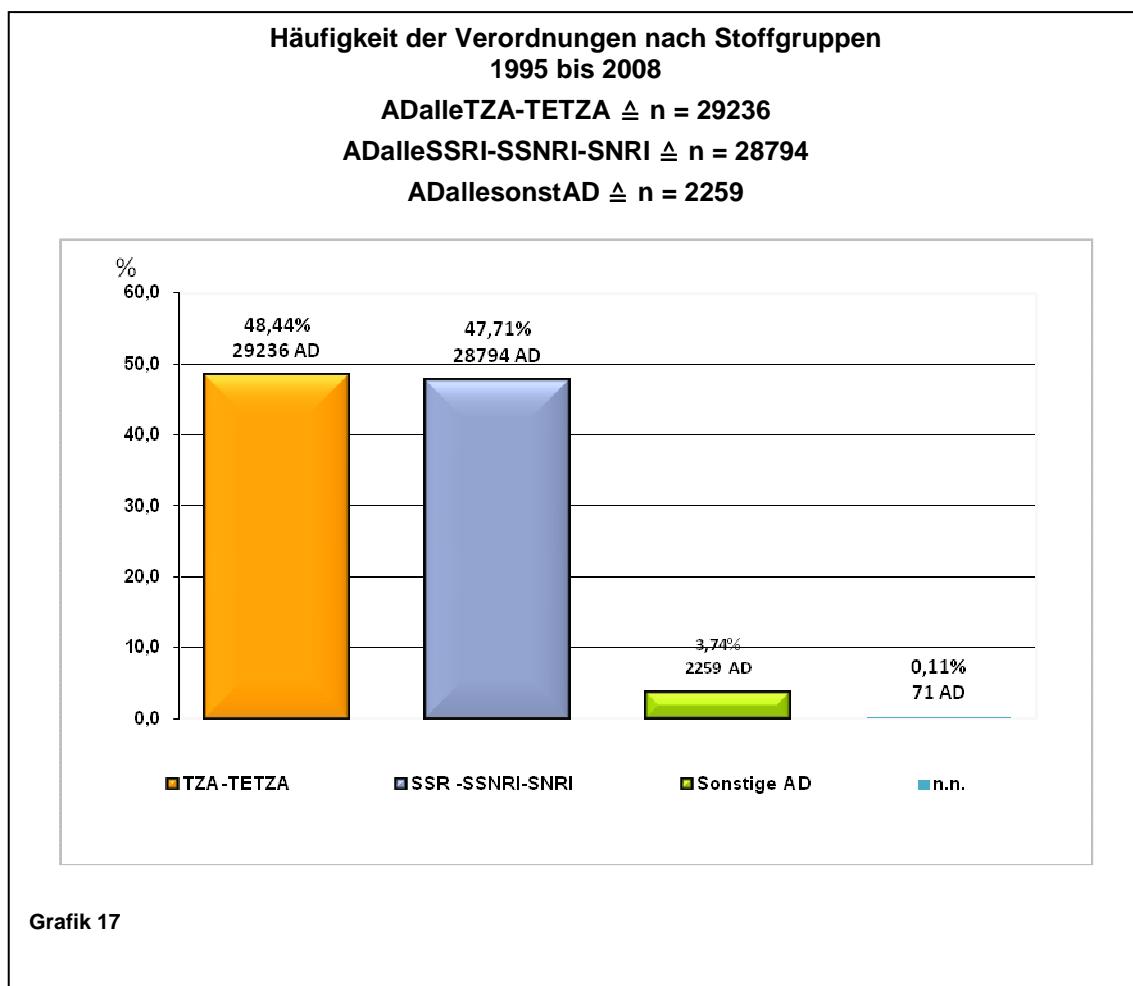
Ältere Patienten benötigen im Allgemeinen meist etwas niedrigere AD-Dosen, zum einen weil sie sensibler auf psychotrope Substanzen ansprechen, zum anderen auch häufiger Nebenwirkungen erfahren als jüngere Patienten. Aber auch höhere Dosierungen sind nicht auszuschließen, da die Variabilität im Alter größer ist als in mittleren Lebensabschnitten [Wolter, 2004].

In den vorliegenden Auswertungen (Tabelle 2) liegt nur bei Mirtazapin die Dosierung bei den älteren Patienten etwas niedriger als bei den jüngeren Patienten. Ansonsten zeigen die Auswertungen, dass der berech-

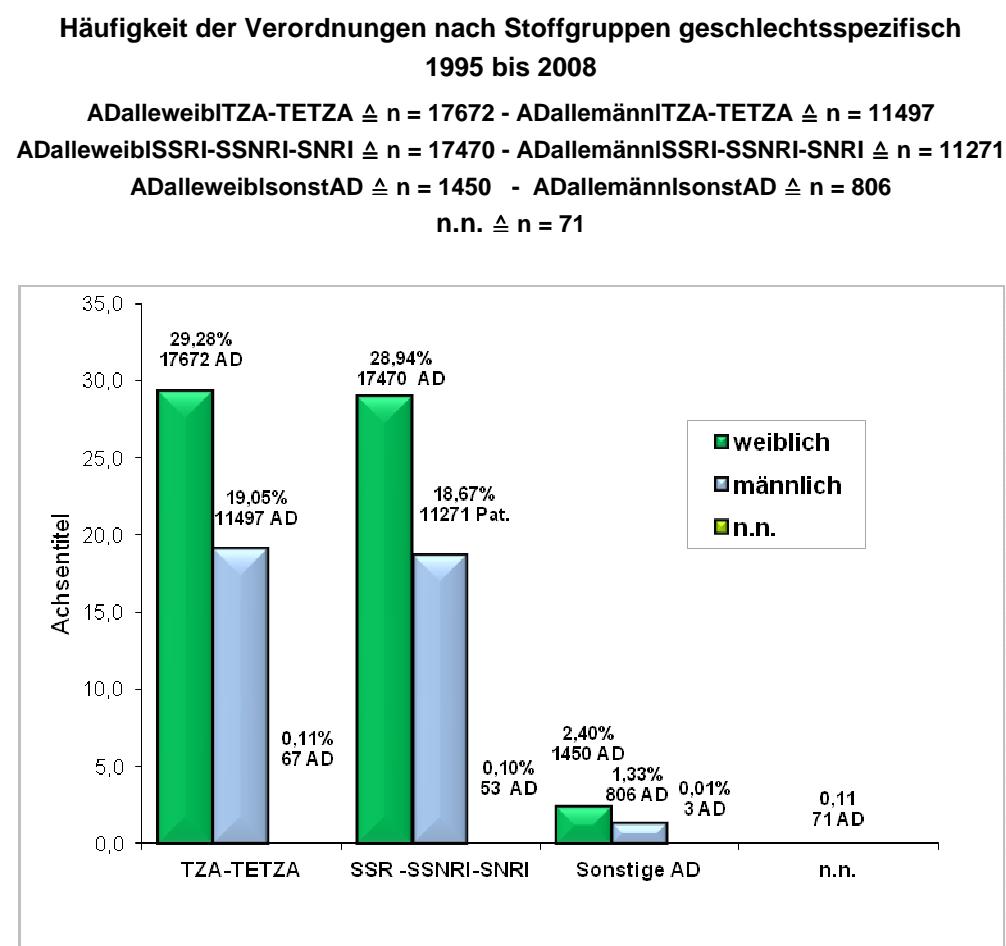
nete Mittelwert der Dosierung bei den älteren Patienten etwas höher liegt als bei den jüngeren Patienten.

3.1.9 Häufigkeit der Verordnungen nach Stoffgruppen

Die Substanzen aus der TZA-TETZA Gruppe und die Substanzen aus der SSRI-SSNRI-SNRI haben eine in etwa gleiche Verordnungshäufigkeit (Grafik 17 – x Achse= Stoffgruppe, y-Achse=%). Die sonstigen AD werden insgesamt unter 10% verordnet.



Geschlechtsspezifisch konnten in der Verordnungshäufigkeit in Bezug auf die Substanzgruppen keine relevanten Unterschiede sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen festgestellt werden. Nur bei den sonstigen AD liegt die Verordnungsrate für Frauen etwas höher (w:m = 2,40%:1,33%) als bei den übrigen Stoffgruppen (Grafik 17 - x-Achse=Stoffgruppe, y-Achse=%).

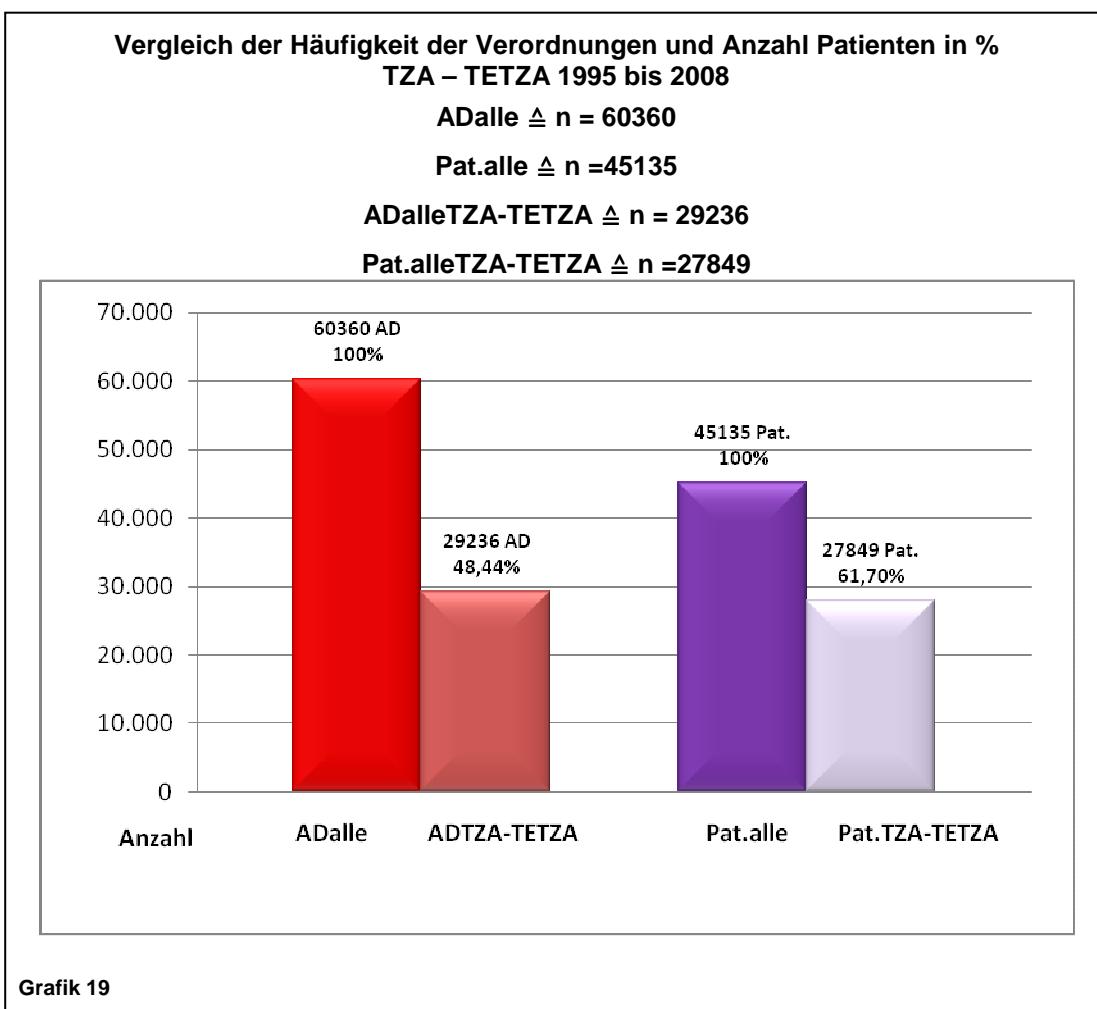


Grafik 18

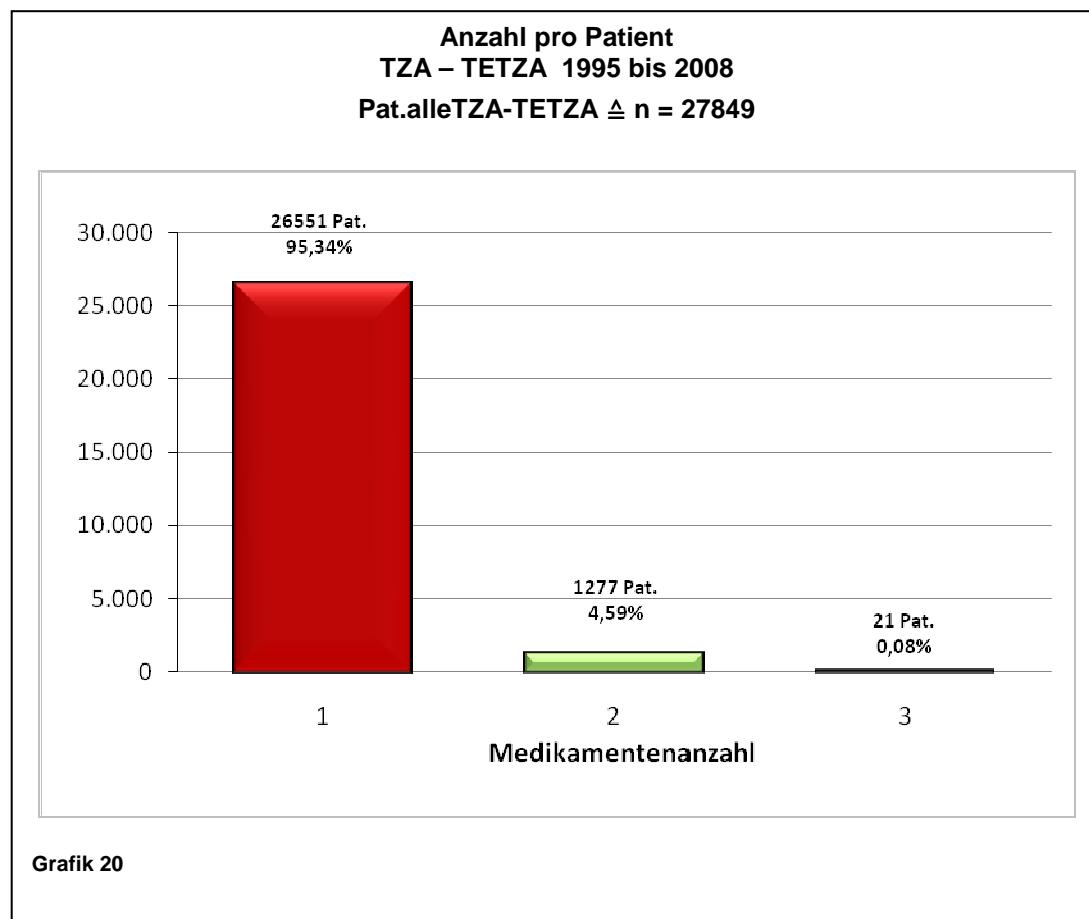
3.2. TZA - TETZA 1995 – 2008

3.2.1 Patientenzahlen und Verordnungen

In den Jahren 1995 – 2008 wurden von insgesamt 49135 Patienten (= 100%) 27849 Patienten (Pat.alleTZA-TETZA \triangleq n) mit trizyklischen und tetrazyklischen Antidepressiva behandelt (Grafik 19 - x-Achse=Verordnung AD/Pat., y-Achse=Anzahl AD/Pat.). Der Anteil der mit TZA oder TETZA behandelten Patienten lag bei 61,70% im Vergleich zur Gesamtpatientenzahl. Die Verordnungshäufigkeit zu den Gesamtverordnungen (ADalle \triangleq n = 60360) liegt mit 29236 AD (ADalleTZA-TETZA \triangleq n = 29236) bei 48,44%.

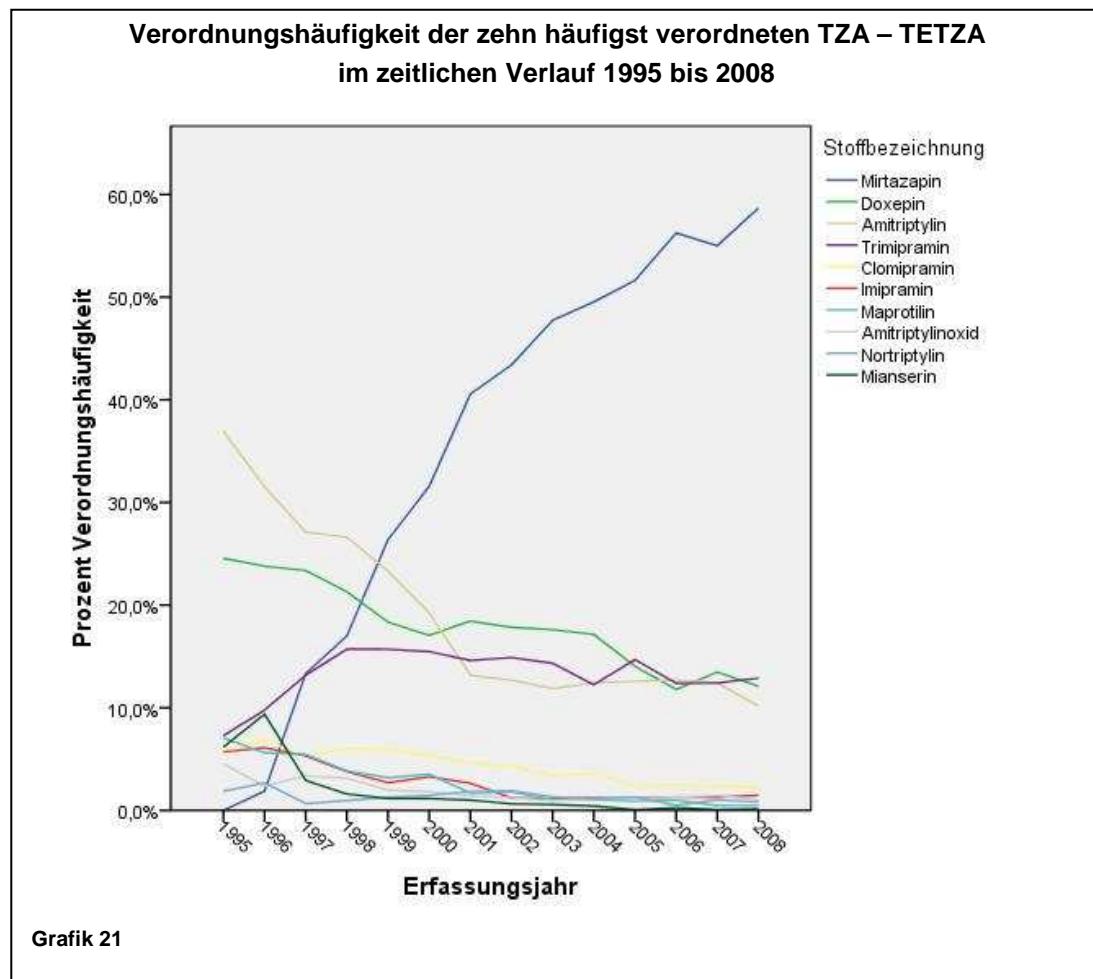


95,34% der Patienten wurden mit nur einem trizyklischen oder tetrazyklischen Antidepressiva behandelt. Nur ein geringer Teil der Patienten (4,59%) erhielten ein zweites und 0,08% der Patienten ein drittes AD aus dieser Gruppe der Antidepressiva (Grafik 20 - x-Achse=Anzahl Medikament, y-Achse=Anzahl Pat.).



3.2.2 Häufigkeit der meist verordneten TZA - TETZA im zeitlichen Verlauf

Zu den zehn häufigsten AD im Zeitraum 1995 bis 2008 aus der TZA-TETZA-Gruppe (Grafik 21 - x-Achse=Erfassungsjahr, y-Achse=%) zählen Mirtazapin, Doxepin, Amitriptylin, Trimipramin, Clomipramin, Imipramin, Maprotilin, Amitriptylinoxid, Nortriptylin und Desipramin. 1995 wurde

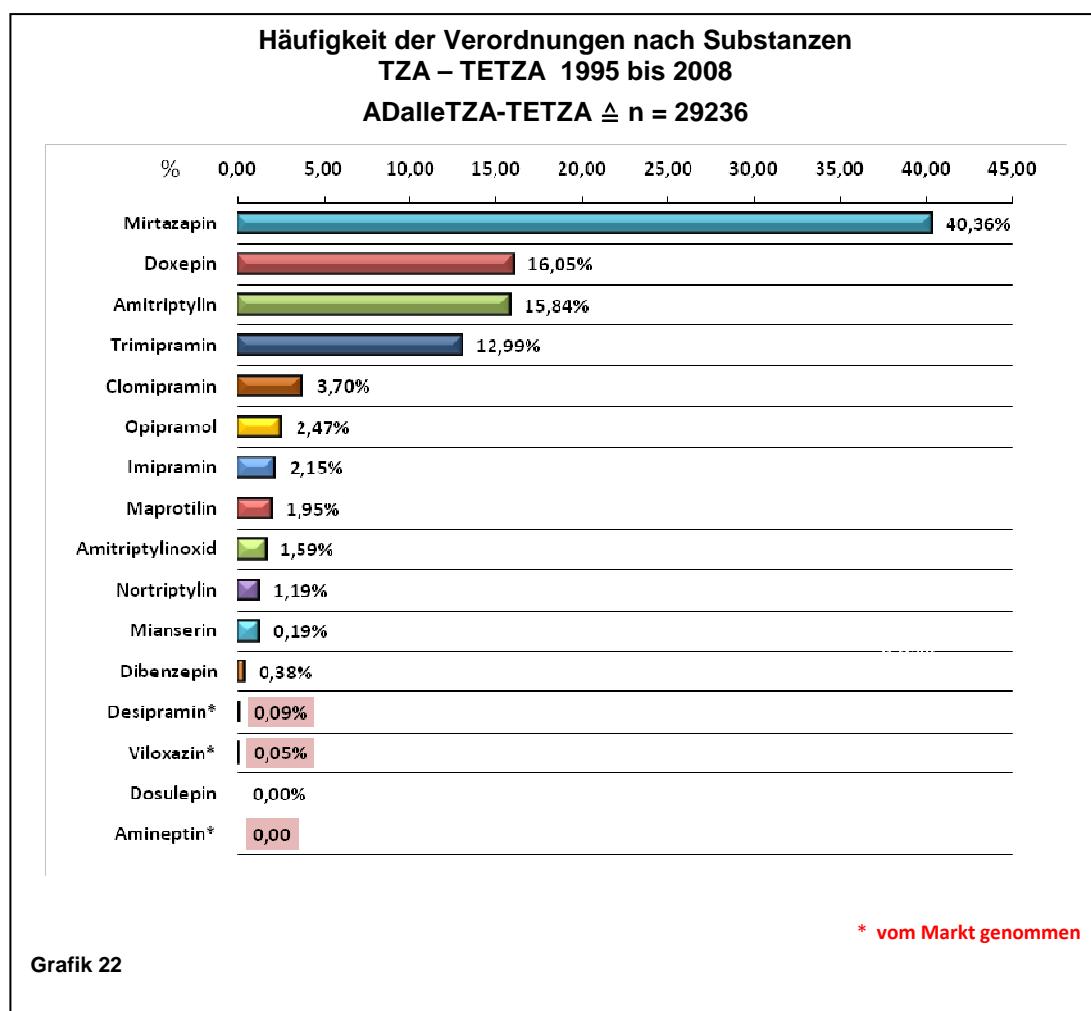


Amitriptylin mit fast 40% aus dieser Gruppe am häufigsten verordnet, fiel dann bis 2001 unter 25%, verzeichnete bis 2006 nochmals einen leichten Anstieg und erreichte 2008 wieder 25%. Doxepin zeigt ähnliche

Werte, allerdings stieg die Verordnungsrate von 2000 bis 2004 auf 35%, sank in den folgenden zwei Jahren wieder etwas ab, bis es sich schließlich auf 30% einpendelte. Trimipramin zeigte von 1995 bis 2008 von unter 10% einen stetigen Verordnungsanstieg bis über 30%. Die übrigen TZA-TETZA blieben alle unter 10%. Das 1995 eingeführte Mirtazapin war 1999 das bereits am häufigst verordnete AD.

3.2.3 Häufigkeit der Verordnungen nach Substanzen

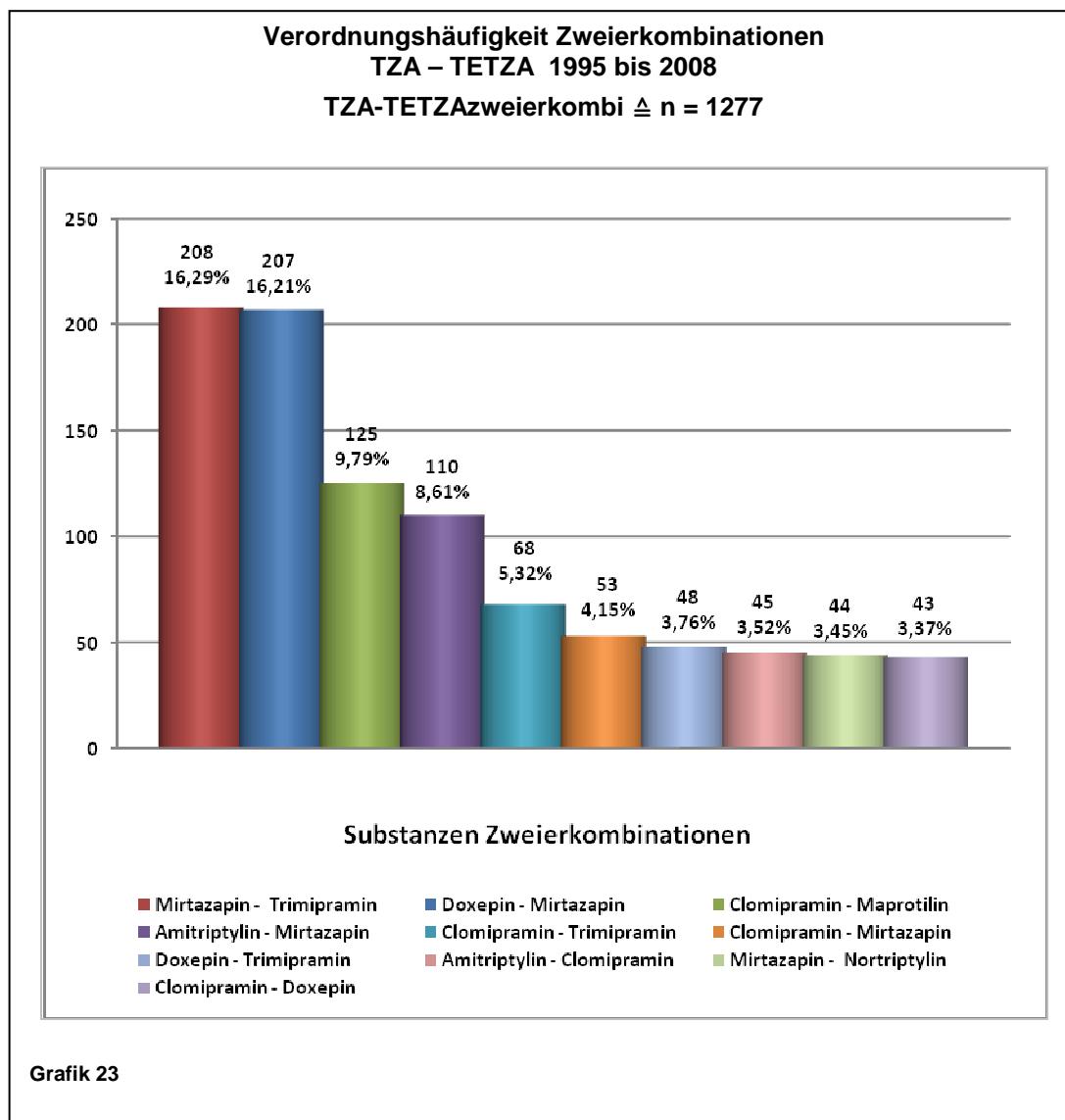
Wie die Grafik 22 (x-Achse=%, y-Achse=Substanz) zeigt, wurden in den Jahren von 1995 – 2008 29236 TZA und TETZA verordnet. Das AD Mirta-



zapin ist mit 12097 Verordnungen (=41,38%) das favorisierte AD in der TZA, TETZA-Gruppe. Die Substanzen Doxepin (4811 Verordnungen =16,46%), Amitriptylin (4748 Verordnungen =16,24%), und Trimipramin (3896 Verordnungen =13,33%) folgen in der Verordnungshäufigkeit.

3.2.3.1 Verordnungshäufigkeit von Zweierkombinationen

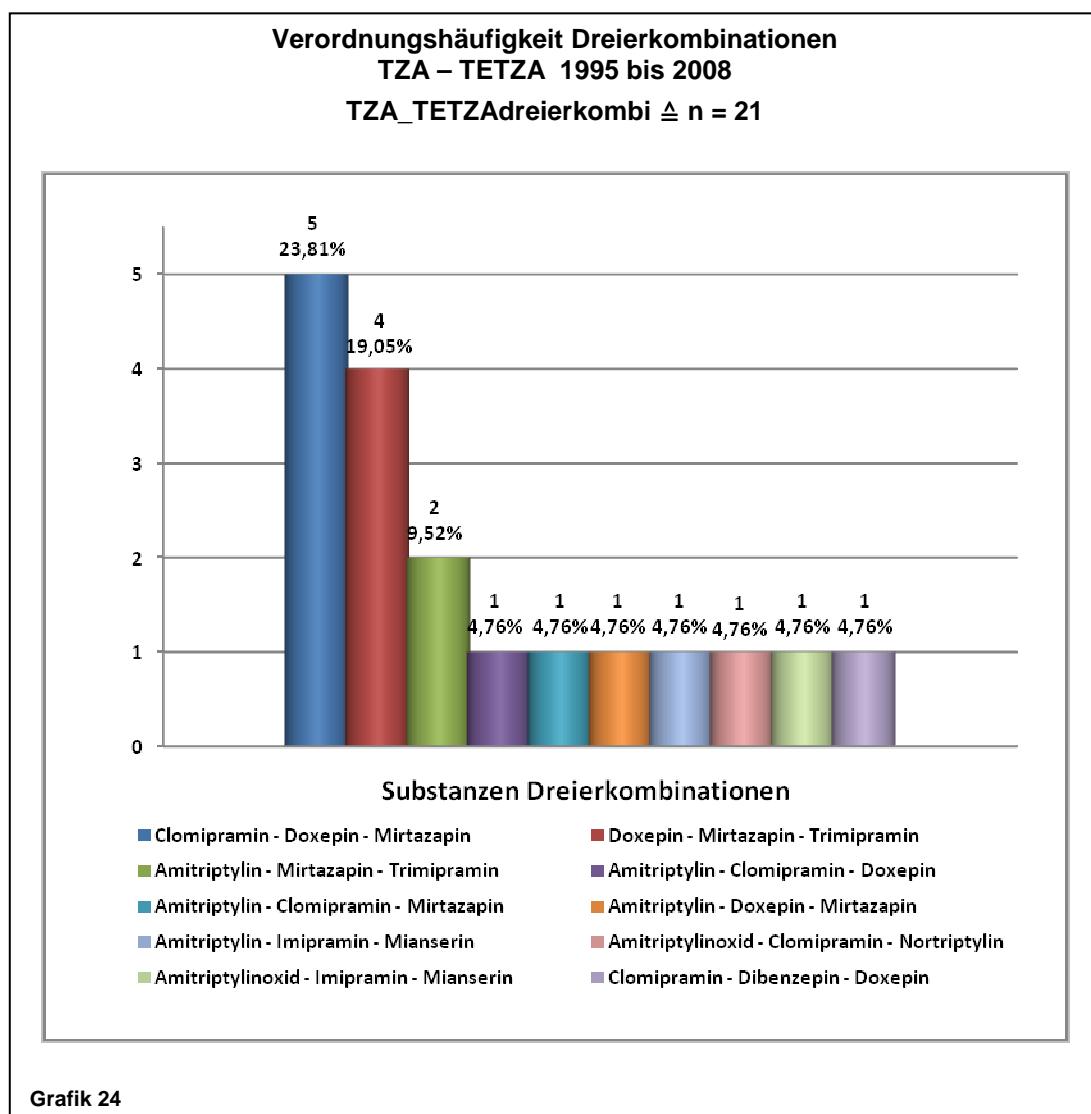
Von insgesamt 29239 AD aus der TZA – TETZA Gruppe, wurde 1277-mal (= 100%) eine Kombination aus zwei AD dieser Stoffgruppe verab-



reicht. Die häufigsten Kombinationen waren Mirtazapin und Trimipramin (16,29%), Doxepin und Mirtazapin (16,21%), Clomipramin und Maprotilin (9,79%) und Amitriptylin und Mirtazapin (8,61%) (Grafik 23 – x-Achse= Med.zweierkombi, y-Achse=AnzahlZweierkombi).

3.2.3.2 Verordnungshäufigkeit von Dreierkombinationen

In der TZA – TETZA Gruppe gab es insgesamt 14 verschiedene Kombinationen mit drei Substanzen. Die Anzahl der Dreierkombinationen ist im Gegensatz zu den Zweierkombinationen sehr gering. Die Kombination



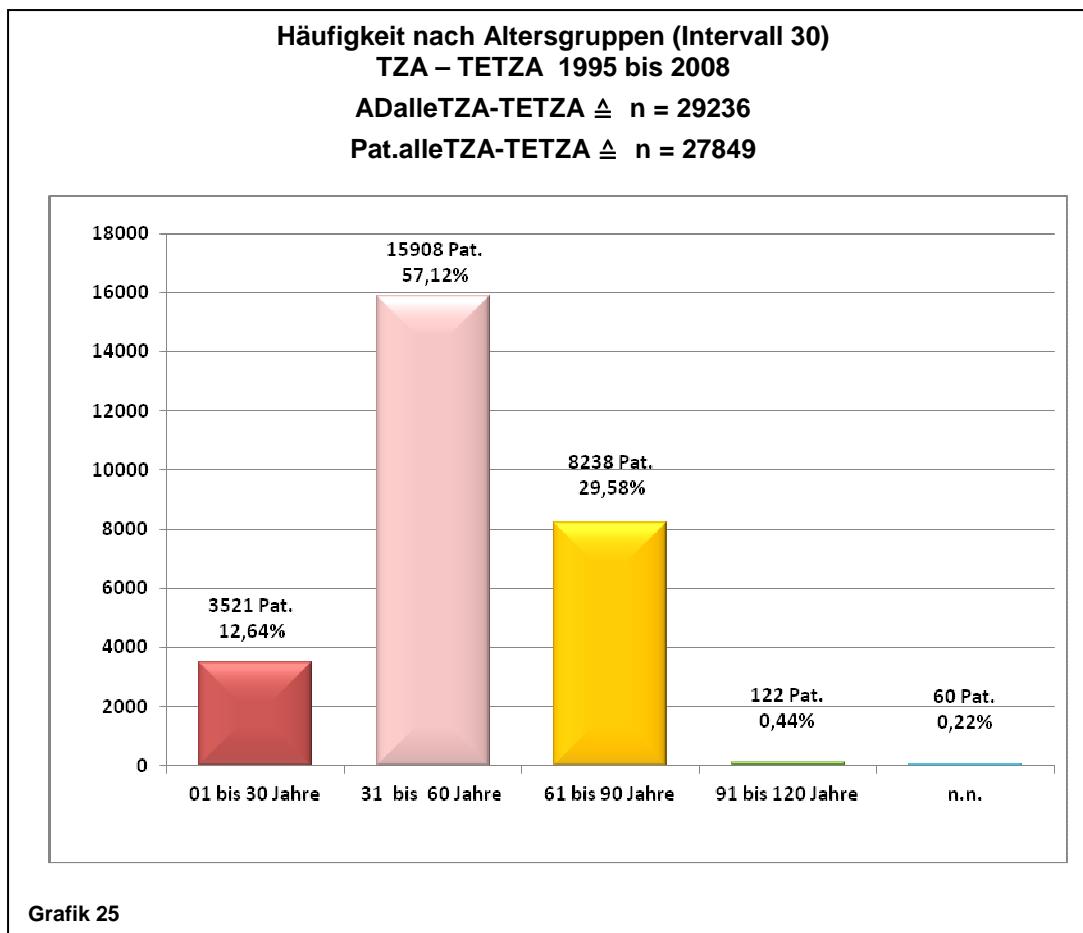
aus Clomipramin, Doxepin und Mirtazapin wurde 5-mal (23,81%), Doxepin,-Mirtazapin und Trimipramin 4-mal (19,05%), Amitriptylin, Mirtazapin und Trimipramin 2-mal (9,52%) und die weiteren Kombinationen nur 1-mal verordnet (Grafik 24 – x-Achse=Med.zweierkombi, y-Achse=AnzahlDreierkombi).

3.2.4 Häufigkeit der Verordnungen nach Alter

Die beiden Grafiken zeigen die Verteilung der mit Antidepressiva erfassten Patienten in Bezug auf ihre Altersgruppen. Es wird zwischen 4 Altersgruppen unterschieden:

- Altersgruppe 01 bis 30 Jahre
- Altersgruppe 31 bis 60 Jahre
- Altersgruppe 61 – 90 Jahre
- Altersgruppe 91 bis 120 Jahre

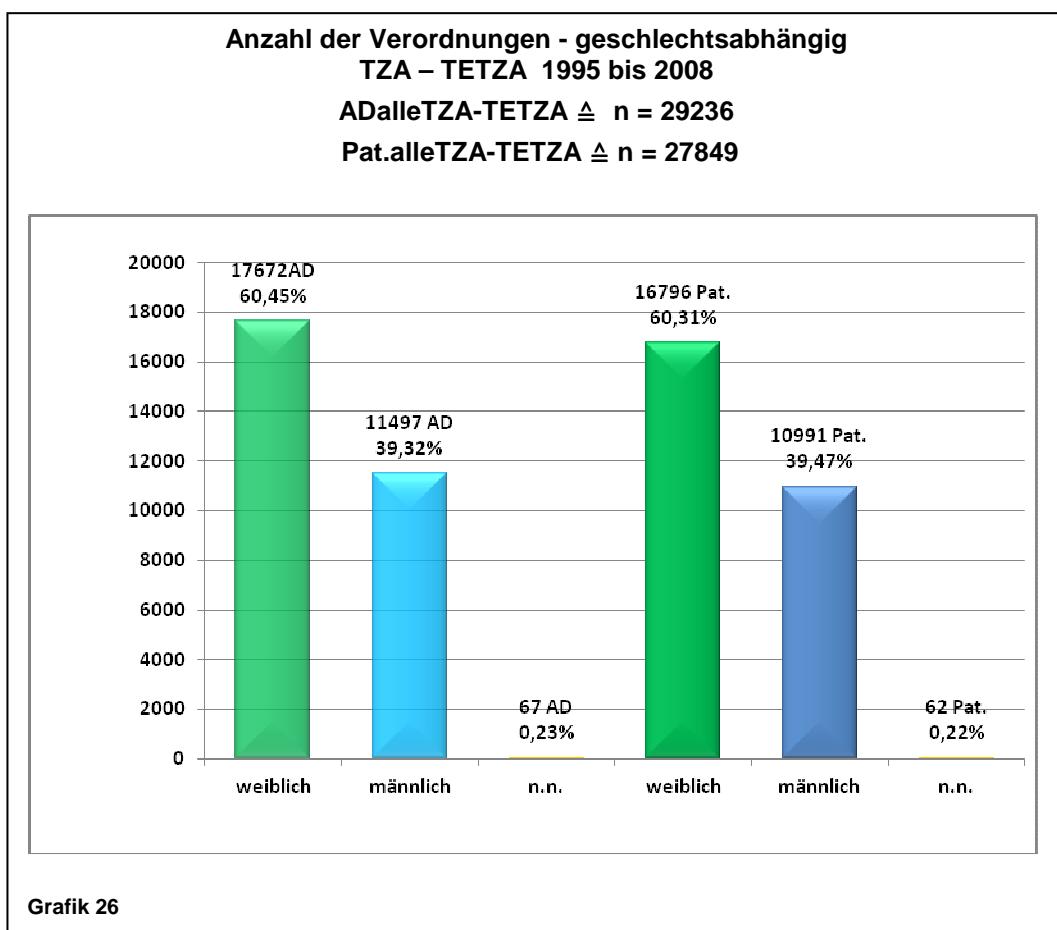
Grafik 25 (x-Achse=Altersgruppe, y-Achse=Anzahl Pat.) zeigt, dass die meisten mit TZA - TETZA behandelten Patienten zwischen 31 und 60 Jahre alt waren (57,12%). Während die Altersgruppe 61 bis 90 Jahre noch einen prozentualen Wert von 29,58% und die Altersgruppe 01 bis 30 Jahre einen Wert von 12,64% zeigt, sinkt der Wert für die vierte Altersgruppe von 91 bis 120 Jahre auf 0,44% ab. 60 Patienten wurden der Gruppe n.n. zugeordnet, da keine Altersgruppen-einteilungen für diese vorliegen.



3.2.5 Verordnungsverteilung nach Geschlecht

Von den mit TZA – TETZA behandelten 27849 Patienten (= 100%) waren 16796 Patienten (60,31%) weiblich und 10991 Patienten (39,47%) männlich. 62 Patienten konnten aufgrund fehlender Daten keinem Geschlecht zugeordnet werden. 17672 AD (60,45%) wurden weiblichen Patienten und 11497 AD (39,32%) männlichen Patienten verordnet. Bei der Betrachtung der prozentualen Verteilung zeigt sich (Grafik 26 - x-Achse=Geschlecht, y-Achse=Anzahl AD/Pat.), dass die Verordnungsrate

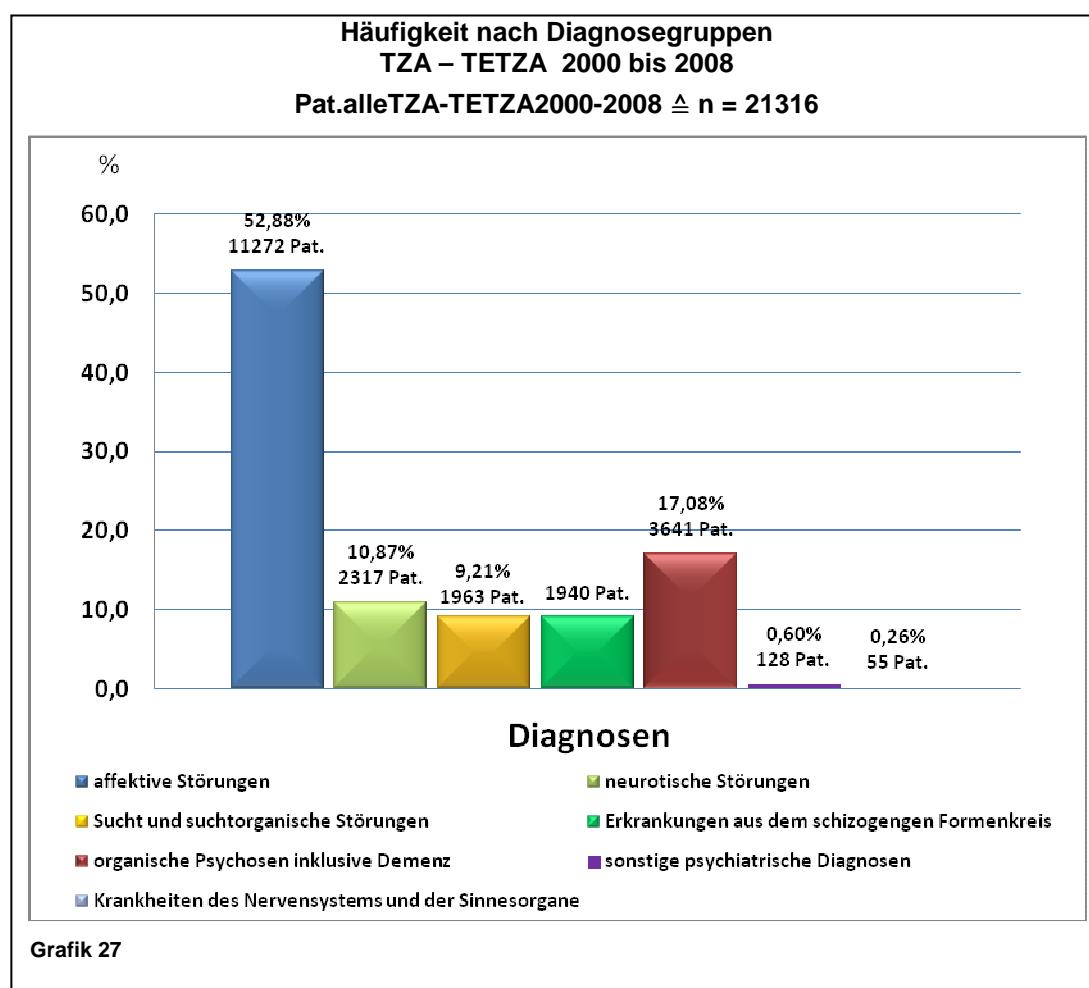
für die weiblichen Patienten mehr als die Hälfte der Gesamtverordnungen in der TZA bzw. TETZA Gruppe beträgt, was auch aus der geschlechts-spezifischen Erkrankungsrate hervorgeht.



3.2.6 Häufigkeit der Verordnungen nach Diagnosegruppen 2000 - 2008

Bei insgesamt 21316 der mit TZA und TETZA behandelten Patienten in den Jahren 2000 bis 2008 wurde bei 11272 Pat. (52,88%) affektive Störungen, bei 2317 Pat. (10,87%) neurotische Störungen, bei 1963 Pat. (9,21%) Erkrankungen aus dem schizogenen Formenkreis, bei 1963 Pat.

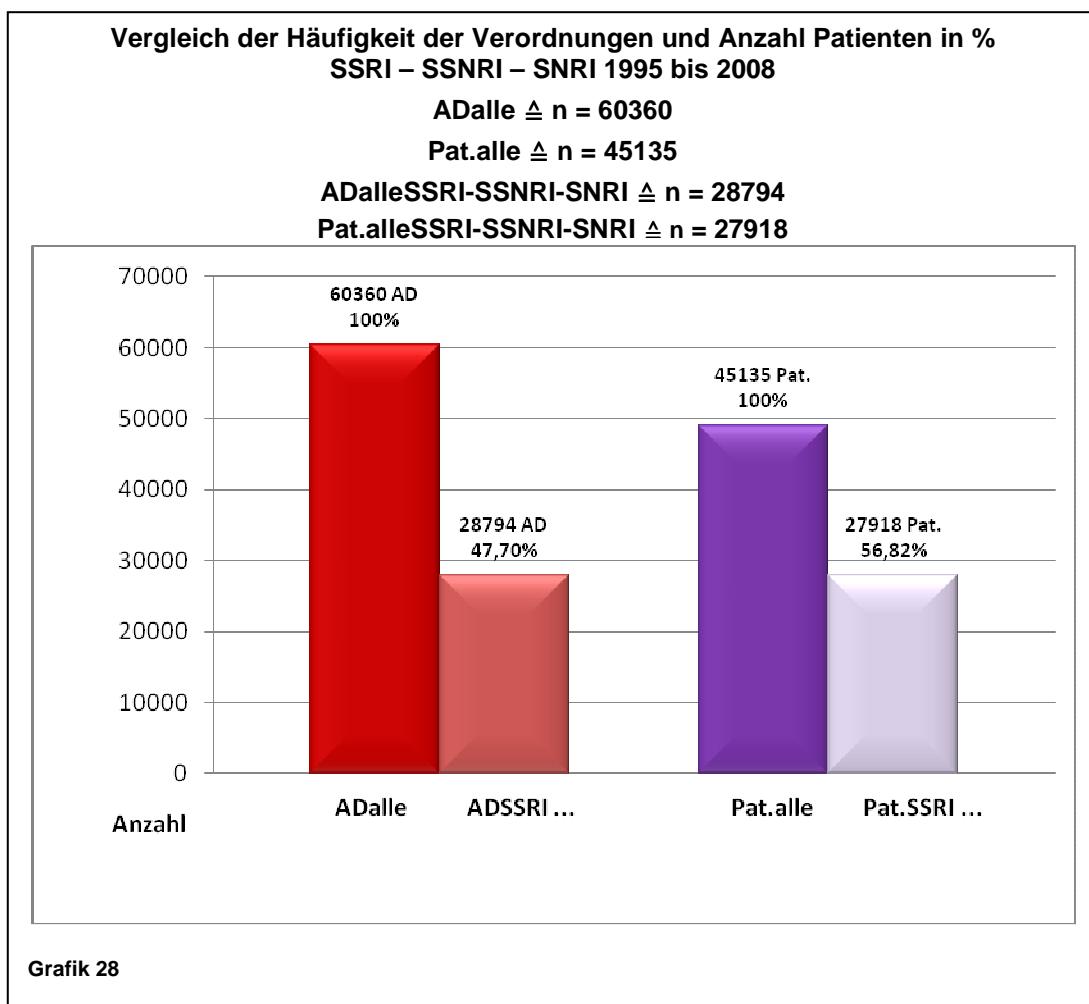
(9,21%) eine Suchterkrankung bzw. suchtorganische Störungen, bei 3641 Pat. (17,08%) organische Psychosen, inklusive Demenz, bei 128 Pat. (0,60%) sonstige psychiatrische Diagnosen, bei 55 Pat. (0,26%) eine Erkrankung des Nervensystems und der Sinnesorgane diagnostiziert. Für 55 Pat. (0,26%) wurde die Diagnose nicht dokumentiert. Die Grafik 27 (x-Achse=Diagnose, y-Achse=%) zeigt, dass über die Hälfte (52,88%) der mit tri- und tetrazyklischen AD behandelten Patienten wegen einer affektiven Störung behandelt wurden.



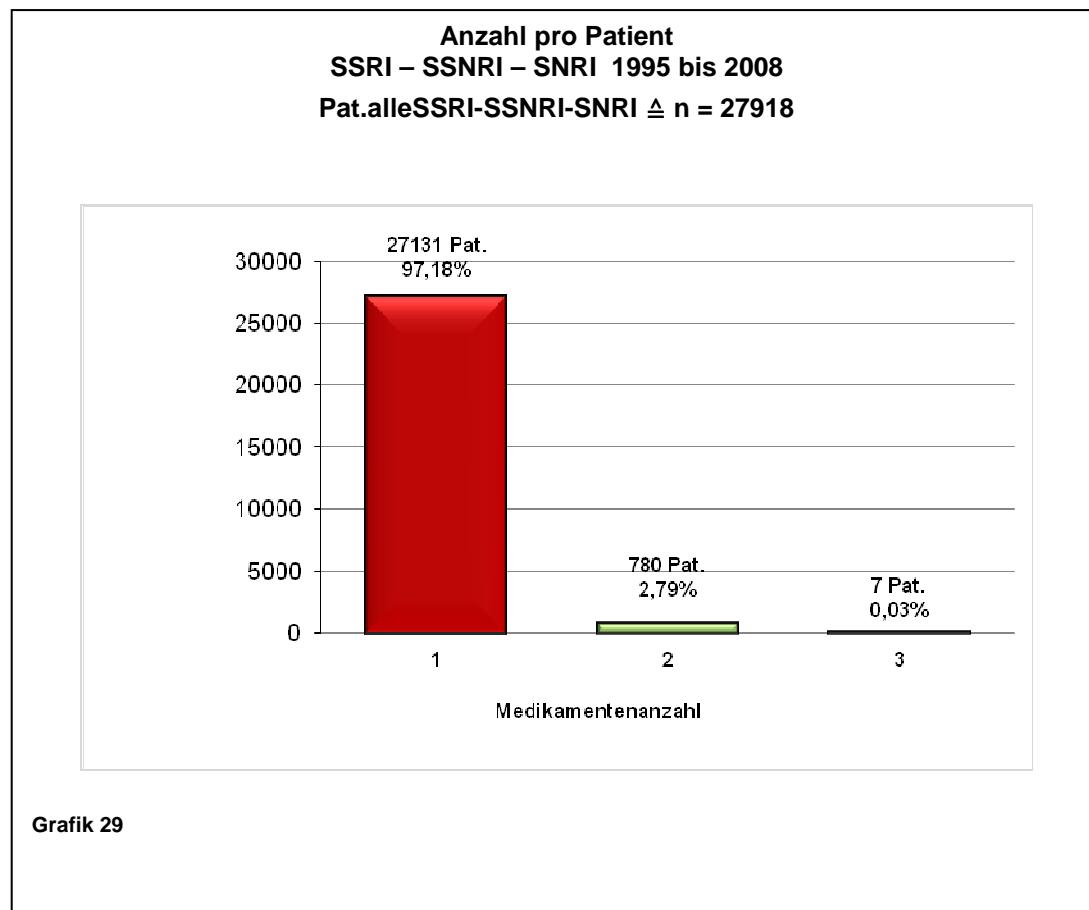
3.3 SSRI – SSNRI – SNRI 1995 – 2008

3.3.1 Patientenzahlen und Verordnungen

Die prozentuale Verteilung (Grafik 28 - x-Achse=Verordnung AD/Pat., y-Achse= Anzahl AD/Pat.) der mit SSRI, SSNRI und SNRI behandelten Patienten liegt in der Gesamtrate der behandelten Patienten ähnlich wie die der mit Trizyklika und Tetrazyklika. Von insgesamt 45135 Patienten wurden 27918 (56,82%) Patienten ($n \triangleq \text{Pat.alleSSRI-SSNRI-SNRI}$) mit SSRI-SSNRI-SNRI behandelt.

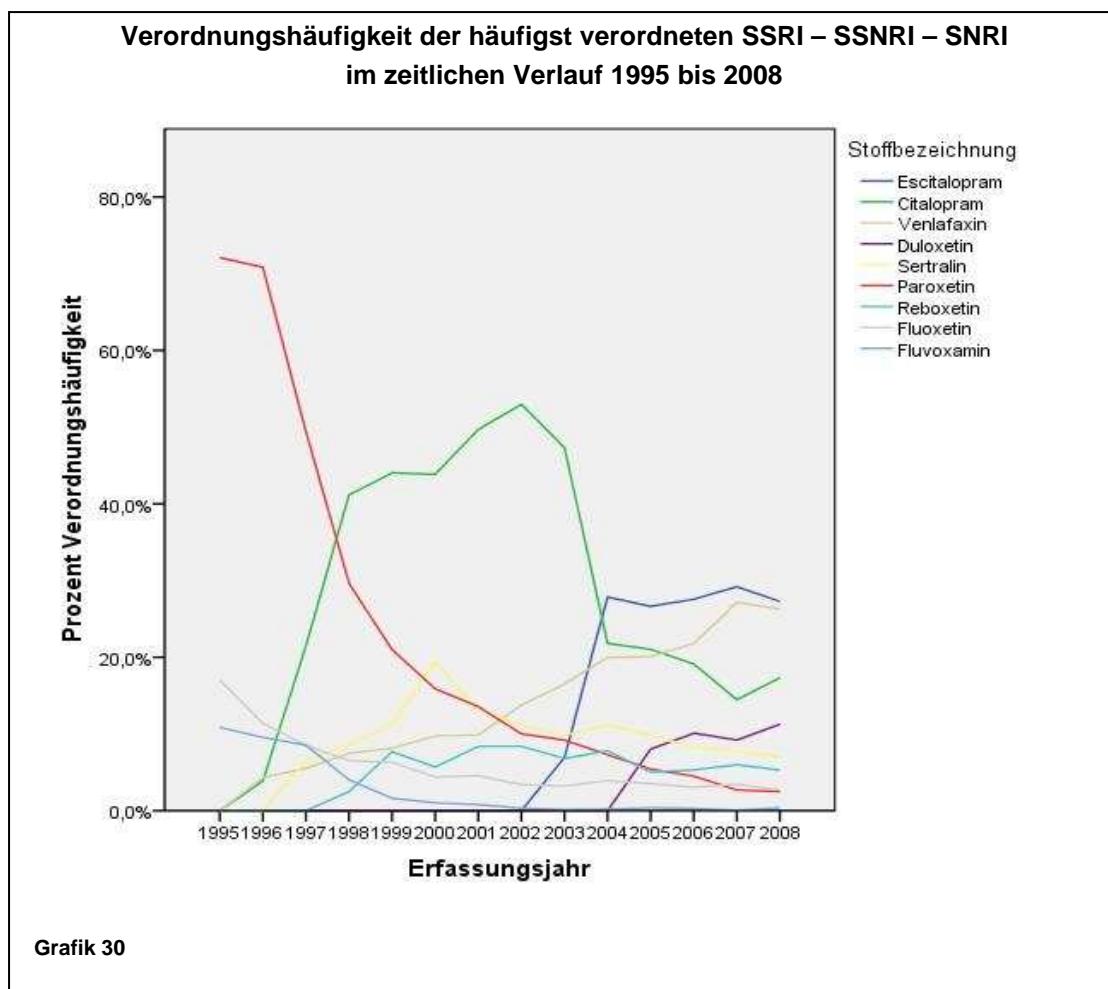


Grafik 29 (x-Achse=Anzahl Medikament, y-Achse=Anzahl Pat.) zeigt, dass 97,18% (27131 Pat.) der mit SSRI-SSNRI-SNRI behandelten Patienten ein einziges Medikament erhalten haben. 2,79% (780 Pat.) haben zwei und 0,03% (7 Pat.) der Patienten haben drei AD erhalten.



3.3.2 Häufigkeit der meist verordneten SSRI-SSNRI-SNRI im zeitlichen Verlauf

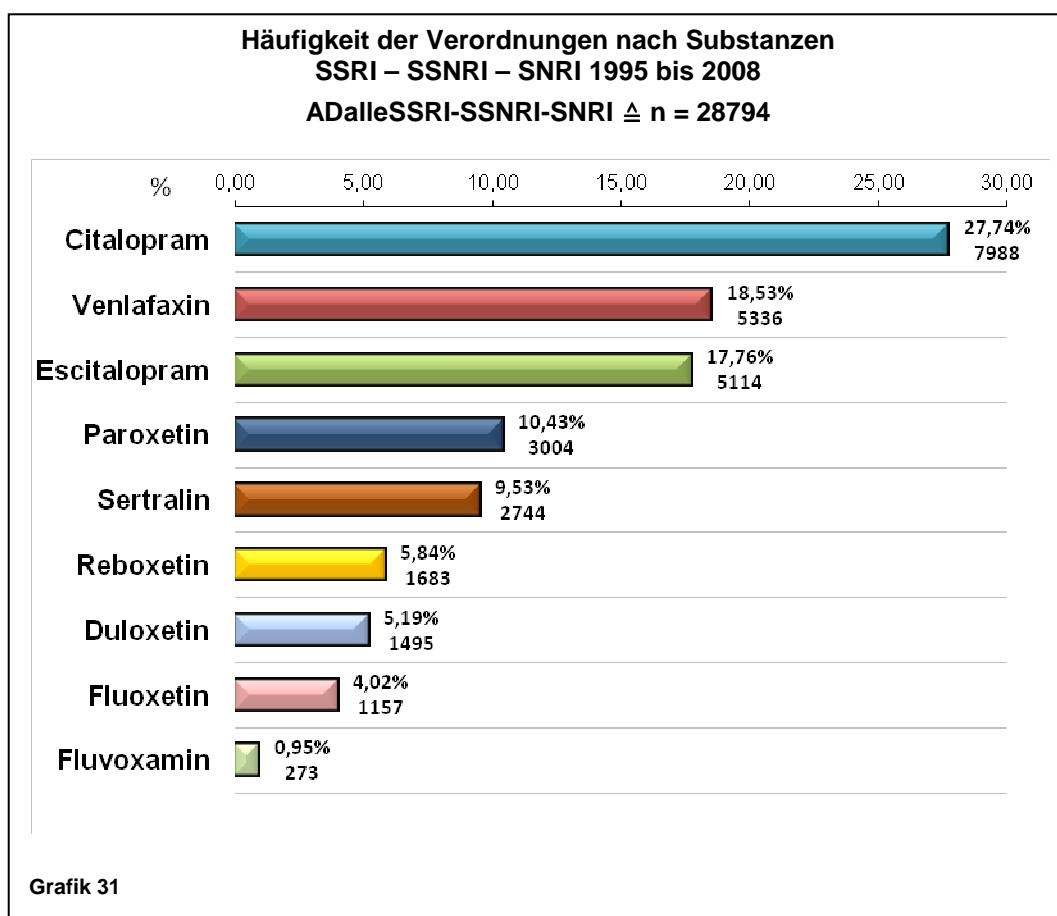
Die Grafik 30 (x-Achse=Erfassungsjahr, y-Achse=%) der SSRI-SSNRI-SNRI präsentiert wesentlich stärkere Schwankungen als die TZA-TETZA-Gruppe. Während Paroxetin aus dieser Gruppe 1995 noch über 70% der Verordnungen erreichte, fiel der Wert kontinuierlich bis 2008 auf unter 5%. Citalopram erreichte von 1995 bis 2002 einen Anstieg bis auf über 50%, fiel aber ab 2002 unter 20%. Escitalopram stieg innerhalb von zwei Jahren (2002/2003) nach seiner Einführung auf ca. 30% und konnte diesen Wert bis 2008 halten. Der prozentuale Anteil von Venlafaxin stieg



beständig von 1995 bis 2008 bis über 25%. Duloxetin, Sertraline, Reboxetin, Fluoxetin und Fluvoxamin blieben unter 20% in dieser Gruppe.

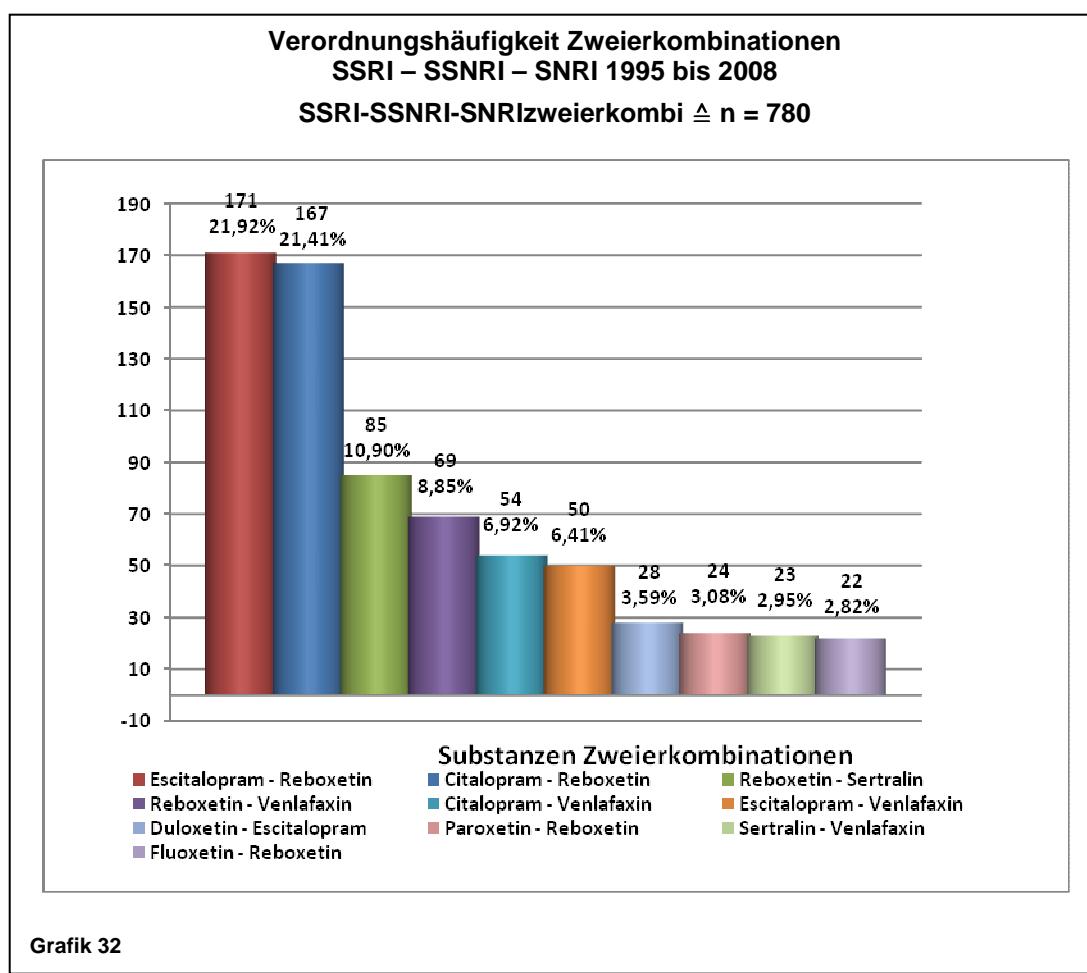
3.3.3 Häufigkeit der Verordnungen nach Substanzen

In der SSRI-SSNRI-SNRI Gruppe (Grafik 31 x-Achse=%, y-Achse=Substanz) wurde die Substanz Citalopram mit 27,74% am häufigsten verordnet. Dem folgen in der Verordnungshäufigkeit die Substanzen Venlafaxin mit 18,53%, Escitalopram mit 17,76%, Paroxetin mit 10,43%, Sertraline mit 9,53%, Reboxetin mit 5,84%, Duloxetin mit 5,19%, Fluoxetin mit 4,02% und Fluvoxamin mit 0,95%.



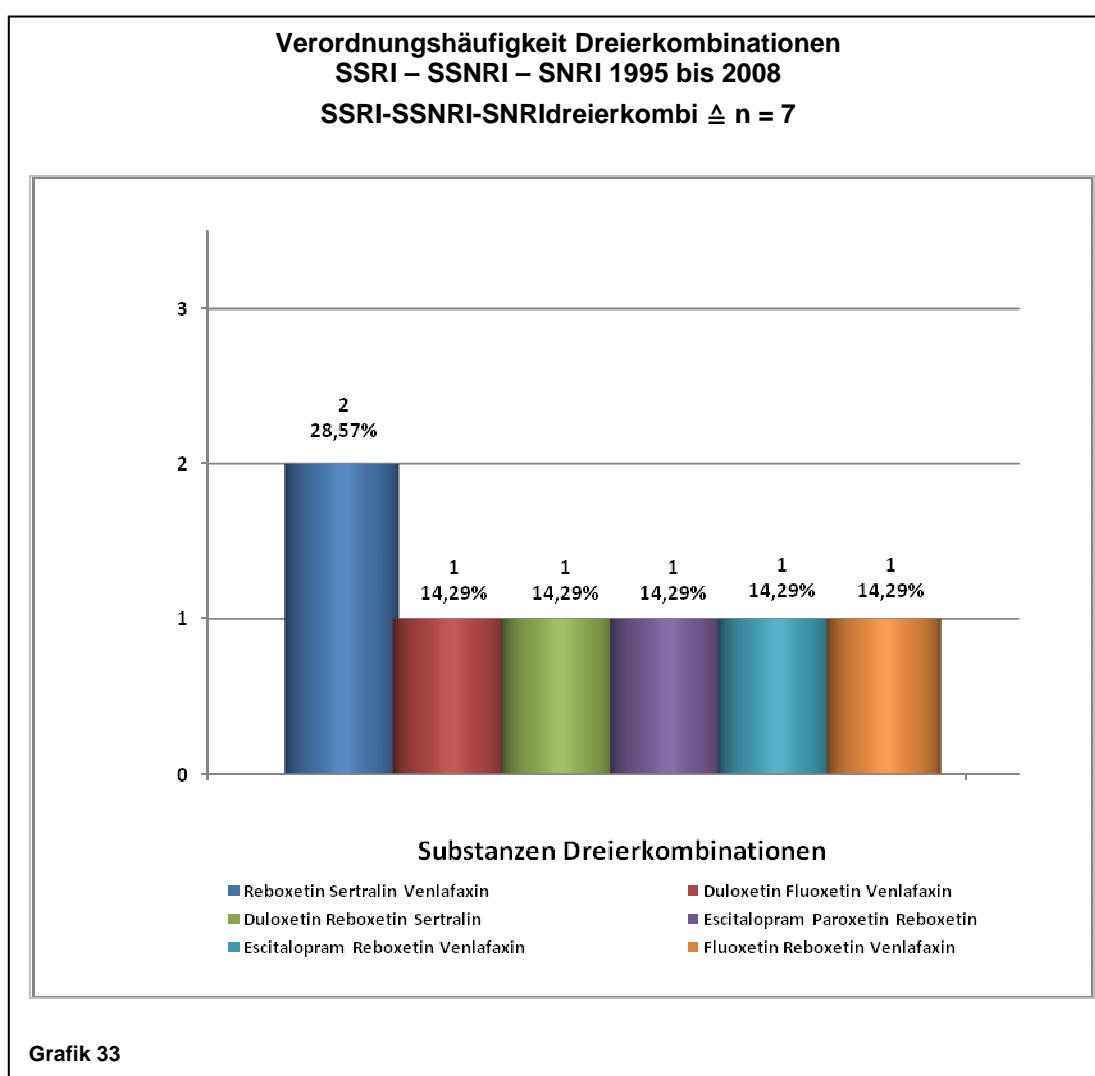
3.3.3.1 Verordnungshäufigkeit von Zweierkombinationen

Von den 28794 Verordnungen aus der SSRI-SSNRI-SNRI-Gruppe (Grafik 32 - x-Achse=Med.zweierkombi, y-Achse=AnzahlZweierkombi) wurde 780-mal (=100%) eine Kombination aus zwei Substanzen verabreicht. Die am häufigsten verordnete Kombination aus zwei Substanzen bestand aus der Substanz Escitalopram und Reboxetin mit 171-mal (21,92%), die nächstfolgenden waren Citalopram und Reboxetin 167-mal (21,41%), Reboxetin und Sertraline 85-mal (10,90%), Reboxetin und Venlafaxin 69-mal (8,85%), Citalopram und Escitalopram (6,92%), Escitalopram und Venlafaxin (6,41%), Duloxetin und Escitalopram (3,59%), Paroxetin und Reboxetin (3,08%), Sertraline und Venlafaxin (2,95%) und Fluoxetin und Reboxetin (2,82%).



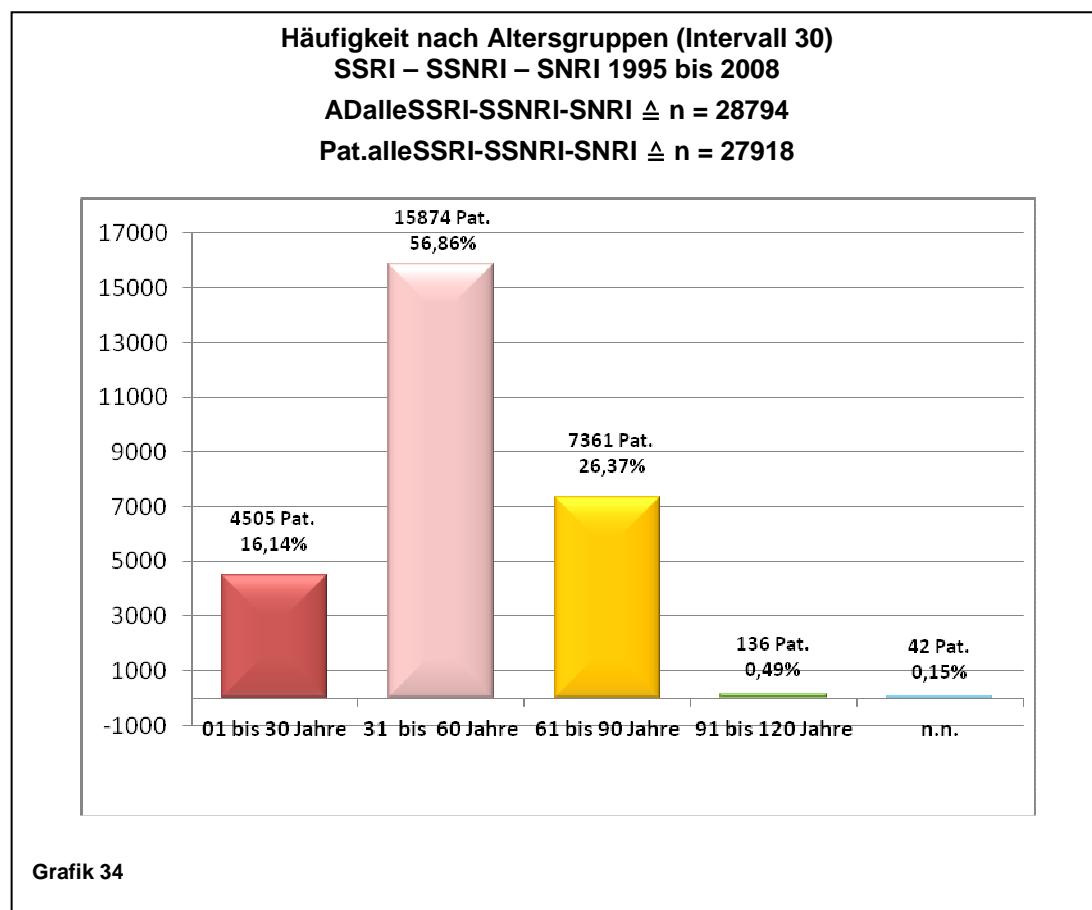
3.3.3.2 Verordnungshäufigkeit von Dreierkombinationen

Eine Dreierkombination von Substanzen (Grafik 33 – x-Achse=Med. dreierkombi, y-Achse =%) aus der SSRI-SSNRI-SNRI Gruppe wurde nur 7-mal (= 100%) verabreicht. 2-mal eine Dreierkombination aus Reboxetin, Sertalin und Venlafaxin (28,57%) und je 1-mal (je 14,29%) aus den Substanzen Duloxetin, Fluoxetin und Venlafaxin, Duloxetin, Reboxetin und Sertraline, Escitalopram, Paroxetin und Reboxetin, Escitalopram, Reboxetin und Venlafaxin und Fluoxetin, Reboxetin und Venlafaxin.



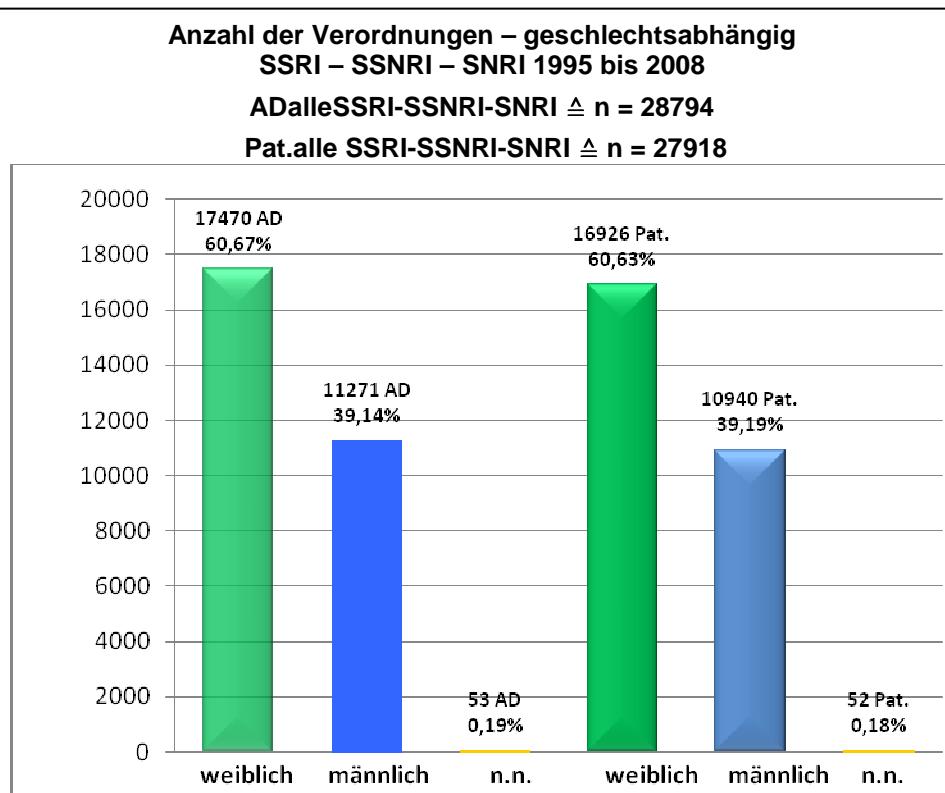
3.3.4 Häufigkeit der Verordnungen nach Alter

Die Verordnungshäufigkeit in der SSRI-SSNRI-SNRI Gruppe zeigt, dass auch hier die Altersgruppe mit den 31 bis 60-jährigen mehr als die Hälfte der Gesamtverordnungen (56,86%) ausmacht. Es folgt die Altersgruppe der 61 bis 90-jährigen mit 26,37%, dann die Altersgruppe der 1 bis 30-jährigen mit 16,14% und die Altersgruppe 91 bis 120 Jahre mit 0,49%. Bei 42 Patienten (= 0,15%) wurde das Alter nicht erfasst (Grafik 34 - x-Achse=Altersgruppe, y-Achse=Anzahl Pat.).



3.3.5 Verordnungsverteilung nach Geschlecht

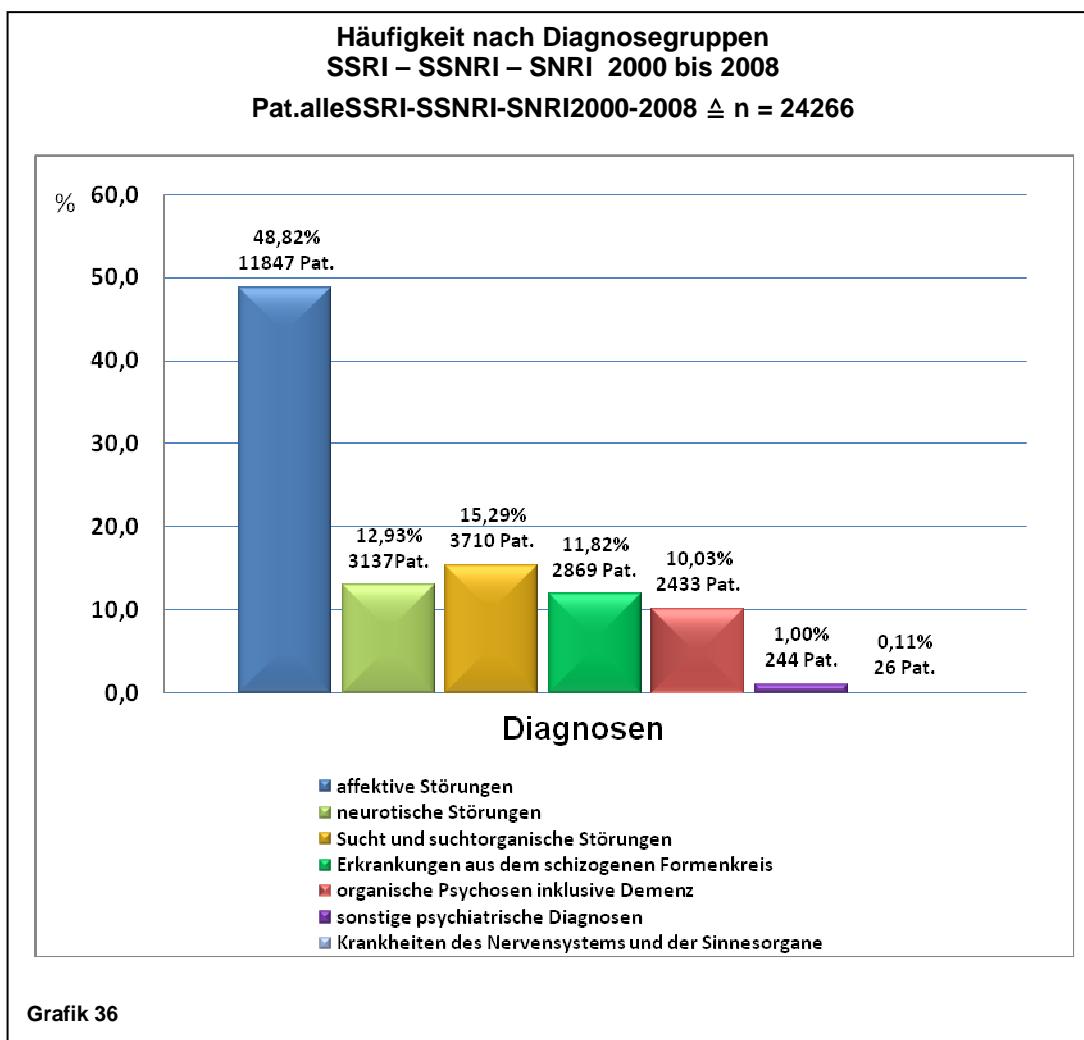
Die Verordnungsverteilung nach Geschlecht weist folgende Werte auf:
16926 weiblichen Patienten (60,63%) wurden 12583 AD (60,79%) verordnet. 10940 männliche Patienten (39,19%) erhielten 8087 AD aus der Gruppe der SSRI-SSNRI-SNRI (39,07%). Die nicht dokumentierte Gruppe mit 52 Patienten (0,18%) erhielt 29 Verordnungen (0,14%). Die Anzahl der weiblichen Patienten liegt deutlich über der der männlichen Patienten (Grafik 35 - x-Achse=Geschlecht, y-Achse=Anzahl AD/Pat.).



Grafik 35

3.3.6 Häufigkeit der Verordnungen nach Diagnosegruppen 2000 – 2008

24266 Patienten wurden im Zeitraum 2000 bis 2008 mit SSRI, SSNRI bzw. SNRI behandelt. Bei der Betrachtung (Grafik 36 - x-Achse=Diagnose, y-Achse=%) der mit AD aus dieser Stoffgruppe behandelten Patienten ist zu sehen, dass die Gruppe der affektiven Störungen mit 48,82% (11847 Pat.) an der Spitze liegt. Die übrigen Diagnosegruppen wie neurotische Störungen (12,93% mit 3.137 Pat.), Sucht und suchtorganische Störungen (15,29% mit 3710 Pat.), Erkrankungen aus dem schizogenen Formenkreis (11,82% mit 2869 Pat.) und organische

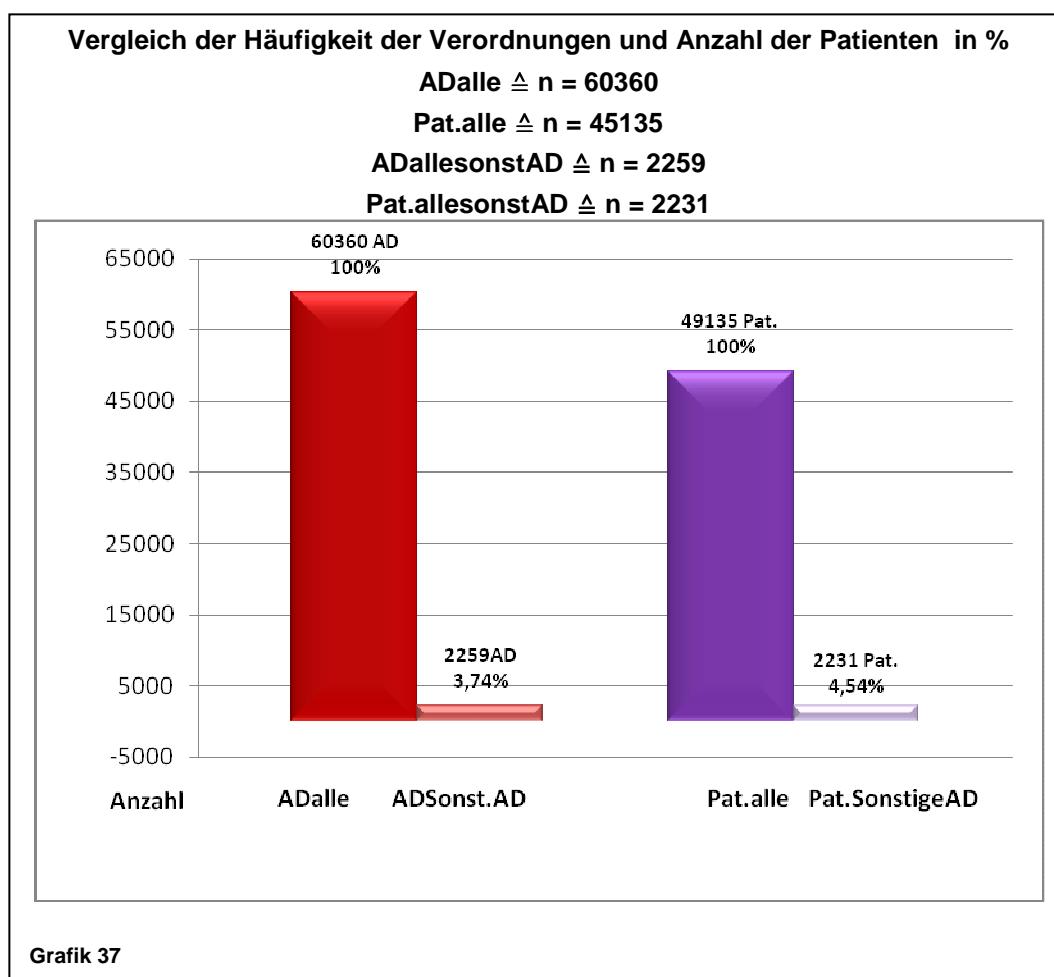


Psychosen, inklusive Demenz (10,03% mit 2433 Pat.) liegen ungefähr zwischen 15 und 10%. Ein geringer restlicher Anteil entfällt auf die Therapie von Patienten mit anderen psychiatrischen (1,00% mit 244 Pat.) oder neurologischen (0,11% mit 26 Pat.) Erkrankungen.

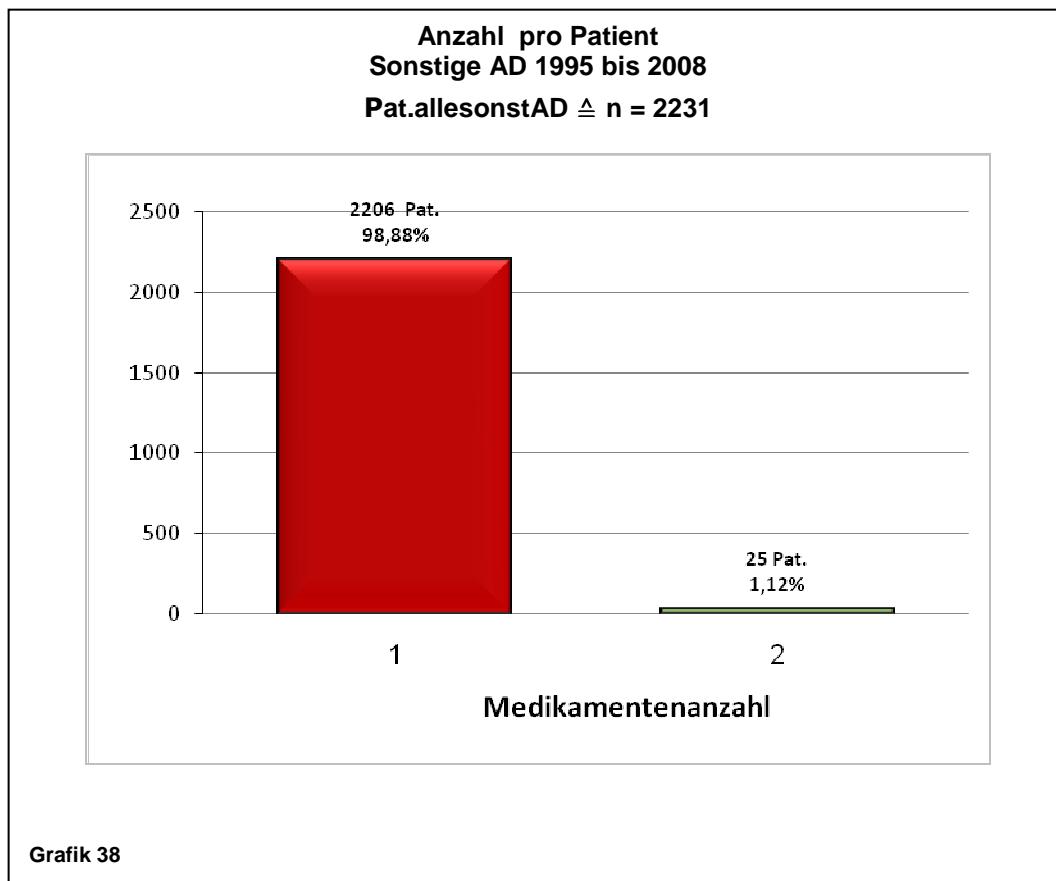
3.4 Sonstige AD 1995 – 2008

3.4.1 Patientenzahlen und Verordnungen

Die Patientenanzahl und die Verordnungen sind im Vergleich zu den vorher beschriebenen Gruppen sehr gering (Grafik 37 -x-Achse=Verordnung AD/Pat., y-Achse= Anzahl AD/Pat.), dies vermutlich aufgrund von vor allem höheren Nebenwirkungsraten. Von insgesamt 49135 Patienten und 60360 Verordnungen haben nur 2231 Patienten (2259 AD) sonstige Antidepressiva erhalten. Unter den sonstigen AD sind Atypische AD (Opipramol, Nefadozon, Bupropion und Tryptophan) und auch MAO-Hemmer (Tranylcypromin, Moclobemid) zusammengefasst.

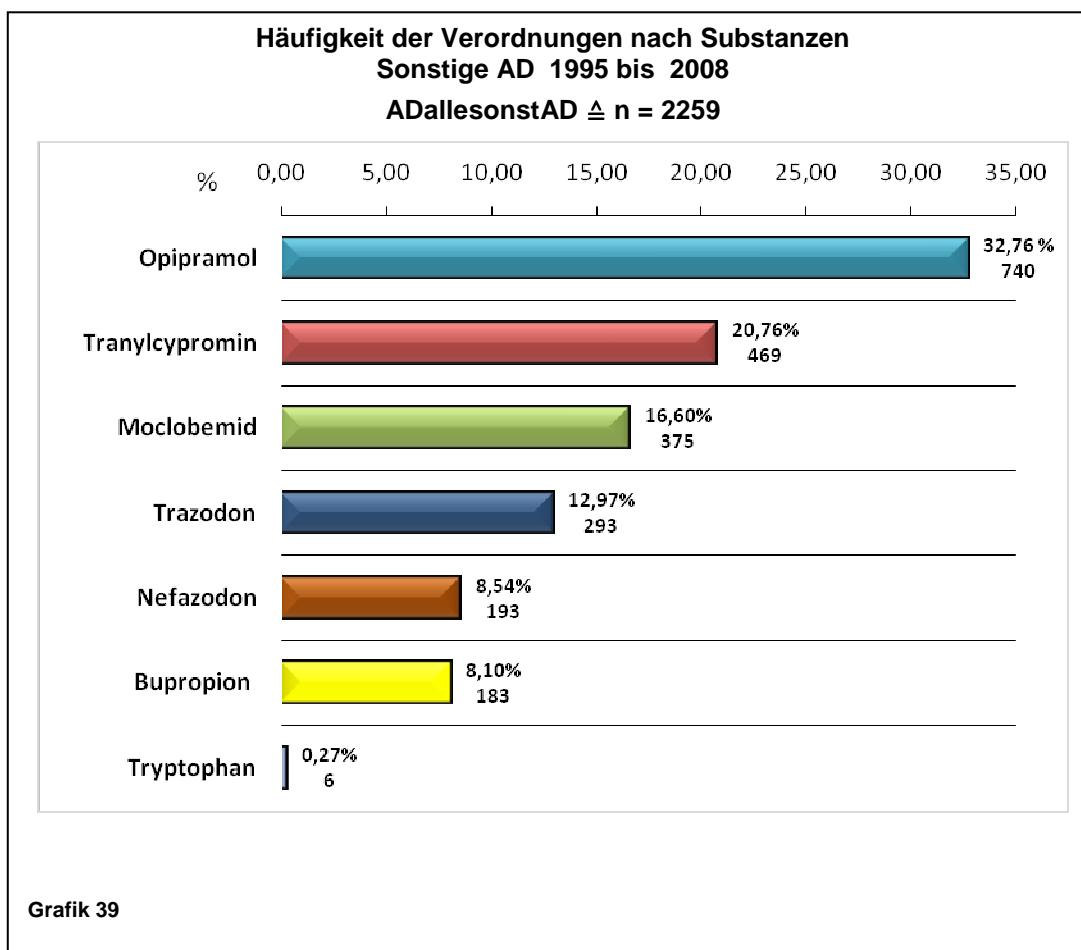


In der Gruppe der sonstigen AD haben von 2231 Patienten (=100%) 2206 Pat. (98,88%) ein einziges sonstiges AD erhalten. Bei 25 Pat. (1,12%) wurde ein zweites Medikament verordnet (Grafik 38 - x-Achse=Anzahl Medikament, y-Achse=Anzahl Pat.).



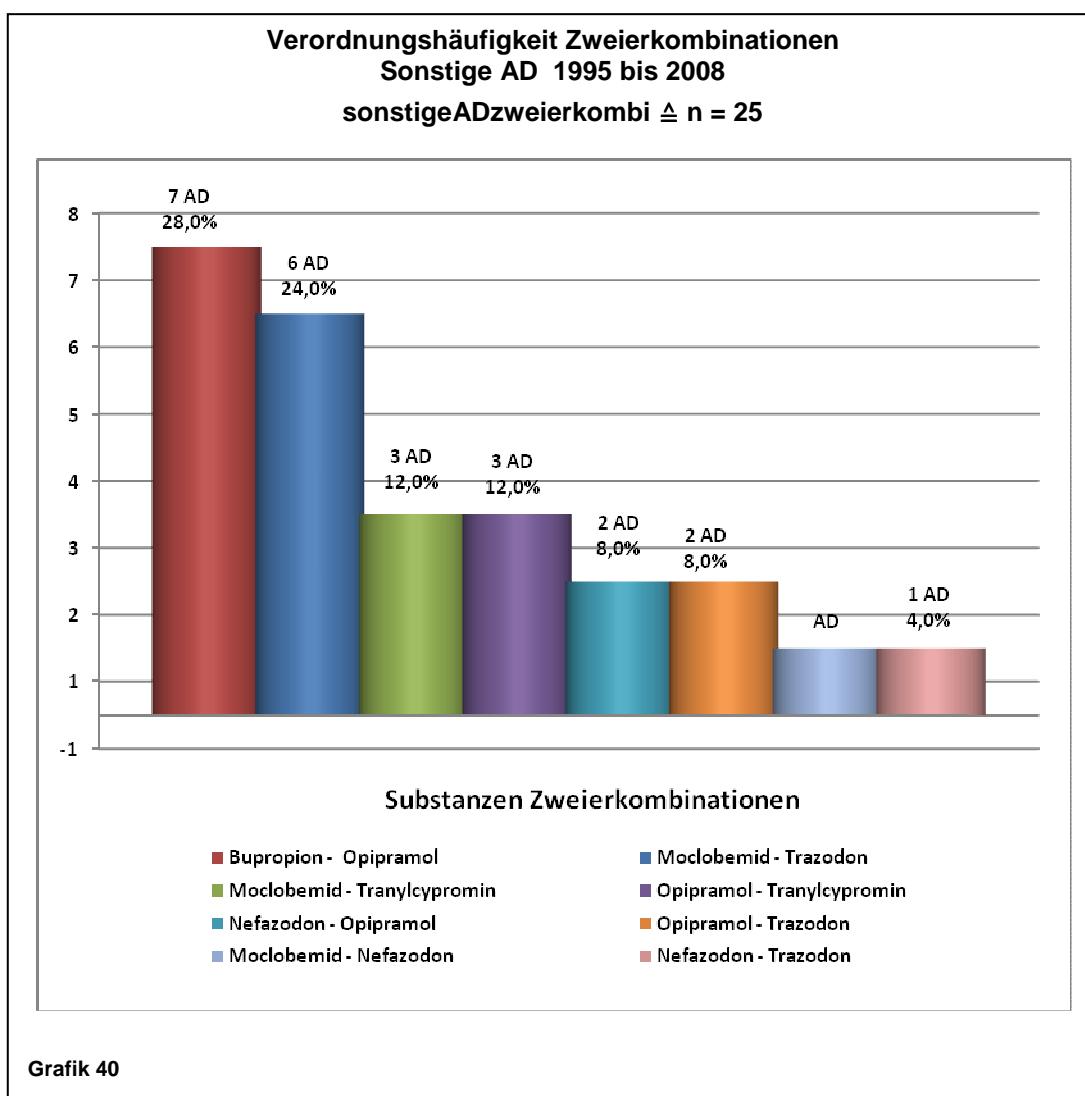
3.4.2 Häufigkeit der Verordnungen nach Substanzen

Von den in Grafik 39 (x-Achse=%, y-Achse=Substanz) aufgeführten Substanzen zählen zu der Gruppe der MAO-Hemmer Tranylcypromin und Moclobemid. Die übrigen AD werden als Atypische Antidepressiva bezeichnet. Mit fast einem Drittel der unter den sonstigen AD aufgeführten Substanzen, wurde mit 32,76% Opipramol am häufigsten verordnet, ihr folgen der MAO-Hemmer Tranylcypromin (20,76%) und Moclobemid (16,60%). Trazodon, das inzwischen vom Markt genommen ist, hat noch einen prozentualen Wert von 12,97%. Dem folgen Nefazodon mit 8,54%, Bupropion mit 8,10% und Tryptophan mit 0,27%.



3.4.2.1 Verordnungshäufigkeit von Zweierkombinationen

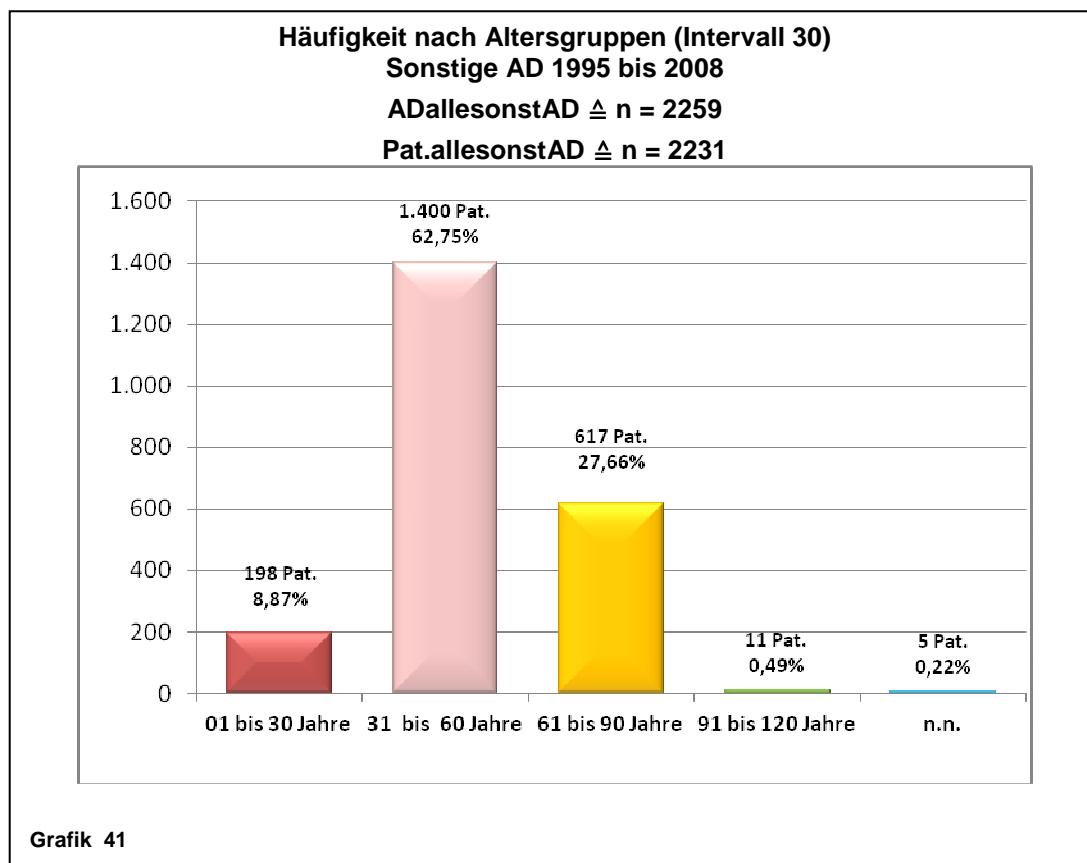
Eine Zweierkombination (Grafik 40 - x-Achse=Med.zweierkombi, y-Achse=AnzahlZweierkombi) aus sonstigen AD wurde 25-mal (=100%) verabreicht. Die häufigsten Medikamentenkombinationen waren Buproprion und Opipramol mit 7-mal (28%), Moclobemid und Trazodon 6-mal (24%), Moclobemid und Tranylcypromin sowie Opipramol und Tranylcypromin mit je 3-mal (je 12%). Dreierkombinationen wurden nicht verordnet. Die seltene Anwendung von Medikamentenkombinationen in dieser



Gruppe beruht auf der Gefahr der Entstehung eines serotonergen Syndroms, wie bereits in der Einleitung beschrieben.

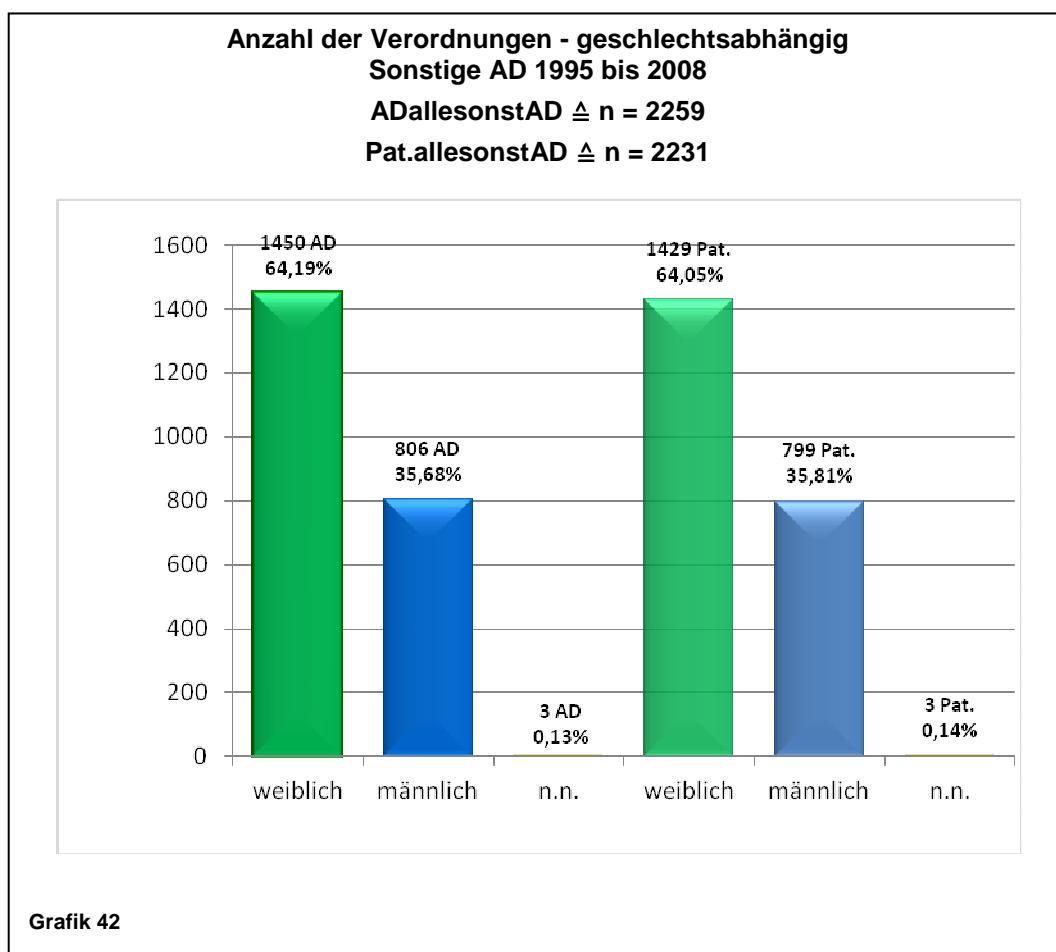
3.4.3 Häufigkeit der Verordnungen nach Alter

Auch in dieser Gruppe der AD zeigt sich (Grafik 41 - x-Achse=Altersgruppe, y-Achse=Anzahl Pat.) dass fast zwei Drittel (62,75% \triangleq 1.400 Pat.) der mit sonstigen AD behandelten Patienten aus der Altersgruppe der 31 bis 60-jährigen kamen. Wenn man die einzelnen Gruppen der AD miteinander vergleicht, dann ist der Anteil der 31 bis 60-jährigen die mit sonstigen AD behandelt wurden hier am höchsten: (TZA-TETZA: 57,12%, SSRI-SSNRI-SNRI: 56,86%, Sonstige AD: 62,75%).



3.4.4 Verordnungsverteilung nach Geschlecht

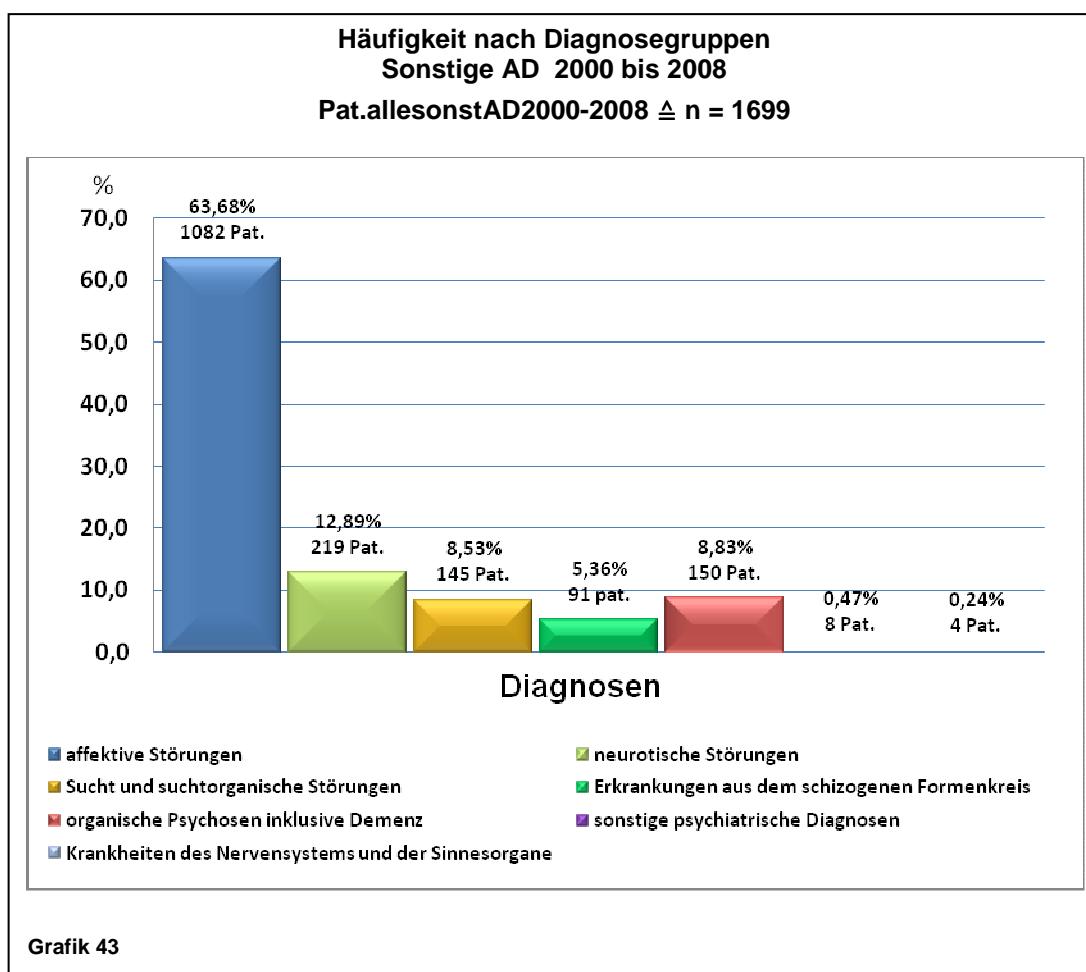
Von den insgesamt mit sonstigen AD behandelten Patienten (Grafik 42 - x-Achse=Geschlecht, y-Achse=Anzahl AD/Pat.) waren 64,05% (1429 Pat.) weiblich und 35,81% (799 Pat.) männlich. Die AD Verordnungen der sonstigen Antidepressiva gleichen sich der Patientenzahl fast an (64,19% AD für weibl. Pat. und 35,68% AD für männl. Pat.), wiederum aufgrund der fehlenden Kombinationsmöglichkeiten in dieser Gruppe.



3.4.5 Häufigkeit der Verordnungen nach Diagnosegruppen

2000 – 2008

In der mit sonstigen AD behandelten Gruppe der Patienten (1699 = 100%) zeigt sich in der Diagnosegruppe der affektiven Störungen die höchste Verordnungsrate mit 63,68% (1082 Pat.). Die übrigen Diagnosegruppen (Grafik 43 - x-Achse=Diagnose, y-Achse=%) weisen nur Prozentwerte zwischen 12,89% und 0,24% auf: Neurotische Störungen (12,89% mit 219 Pat.), Sucht und suchtorganische Störungen (8,53% mit 145 Pat.), Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis (5,36% mit 91 Pat.), organische Psychosen, inklusive Demenz (8,83% mit 150 Pat.), sonstige psychiatrische Diagnosen (0,47% mit 8 Pat.) und Krankheiten des Nervensystems und der Sinnesorgane (0,24% mit 4 Pat.).



mit 150 Pat.), sonstige psychiatrische Diagnosen =,047% mit 8 Pat.), Krankheiten des Nervensystems und der Sinnesorgane (0,24% mit 4 Pat.).

4. DISKUSSION

Die dem Klinikverbund „AGATE“ angeschlossenen Häuser liefern Daten über Alter, Geschlecht, Diagnose, Dosis und verschiedene Substanzen. Diese Arbeit ist repräsentativ für die Verordnung von Antidepressiva in Deutschland, da mehr als 40 Kliniken im AGATE-Verbund angeschlossen sind.

Aus der zusammenfassenden Darstellung 1995 bis 2008 (Grafik 17) über die einzelnen Stoffgruppen ist zu erkennen, dass die TZA-TETZA Gruppe (48,44%) und die SSRI-SSNRI-SNRI (47,71%) eine fast gleiche Verordnungsrate aufweisen. Die sonstigen AD (3,74%) nehmen nur einen geringen Teil im Gesamtordnungsverhalten ein.

Vergleicht man die TZA-TETZA und SSRI-SSNRI-SNRI dann zeigt Grafik 2, dass die Verordnungshäufigkeit der TZA-TETZA zugunsten der SSRI-SSNRI-SNRI deutlich zurückgegangen ist. Die Verordnungshäufigkeit von AD aus der TZA-TETZA Gruppe, wie z.B. Amitriptylin, Doxepin und Trimipramin weisen 2008 nur noch Prozentwerte von ca. 5% auf. Favorisiert sind die Substanzen Mirtazapin, Venlafaxin sowie Escitalopram und Citalopram.

Bei den noradrenergen AD (Grafik 5) erreichte Mirtazapin innerhalb von zwei Jahren seit seiner Einführung 1995 einen Wert von knapp unter 80%, welcher sich in den Folgejahren nur geringfügig bis unter 60% veränderte. Die Verordnungshäufigkeit von beispielsweise Nortriptylin sank

jedoch von fast 100% im Jahre 1995 innerhalb von zwei Jahren unter 5%.

Beim Vergleich der Patientenzahlen und der Verordnungszahlen zeigt sich, dass 78,76% der Patienten ein einziges AD, immerhin 20% ein zweites AD, 1,20% ein drittes AD und 0,04% ein vierstes AD verabreicht bekommen haben. Von insgesamt 49135 Patienten haben zwei Patienten sogar fünf AD erhalten. Dabei ist zumindest die Verordnung von mehr als zwei Antidepressiva nicht mehr leitliniengerecht, ausgehend von den neuen S3-Leitlinien zur Behandlung depressiver Störungen.

In jeder Gruppe der AD sind Favoriten zu erkennen. Bei den tri- und tetrazyklischen AD wurden meist die sedierenden Substanzen Amitriptylin und Doxepin verordnet. Im Laufe des dokumentierten Zeitraums nahm jedoch die Verordnungshäufigkeit zu Gunsten der Substanz Mirtazapin deutlich ab, welches aber auch sedierend ist. Mirtazapin war seit 1997 bis 2008 das meist verordnete AD.

Die anxiolytische und sedierende Wirkung der Substanz Mirtazapin ist vor allem bei älteren Patienten von Vorteil. Studien (20-Wochen-Studie - Mirtazapin versus Amitriptylin versus Placebo) haben ergeben, dass es bei den mit Mirtazapin behandelten Patienten eine deutlich höhere depressionsfreie Rate gab als bei den mit Amitriptylin oder Plazebo behandelten Patienten [Kaspar et al., 2004].

Die Auswertungen in dieser Arbeit zeigen, dass sich bei den älteren Patienten die Substanz Mirtazapin mit 31,49% deutlich in der Verordnungs-

häufigkeit hervorhebt, gefolgt von Citalopram mit 13,03%. Bei den jüngeren Patienten sind die Substanzen Mirtazapin mit 16,49% und Citalopram mit 13,22% die am häufigsten verordneten AD.

Bei den SSRI wurde vermehrt das neuere Escitalopram und nicht mehr Citalopram verschrieben, hier kann man vorsichtig sogar von einem „Austausch“ sprechen. Vergleichsstudien haben gezeigt, dass die Ansprechrate und die Remissionsrate bei Escitalopram höher war als bei Citalopram [Gorman et al., 2002].

Allerdings konnte in einer großen aktuellen Metaanalyse neben Escitalopram auch das positive Wirkungs-/Nebenwirkungsverhältnis von Sertraline bestätigt werden, was sich allerdings in den Verordnungsdaten nicht zeigt [Cipriani et al., 2009].

Bis zum Jahr 2000 ist ein Verordnungsanstieg von Sertraline nachzuweisen, der sich dann aber kontinuierlich verringert. Der geringe Verordnungsanteil der Substanzen Fluvoxamin und Fluoxetin geht im Laufe des Beobachtungszeitraumes bis 2008 nochmals deutlich zurück, Fluvoxamin wird kaum noch verordnet. Escitalopram, Citalopram und Sertraline sind die am häufigsten verordneten SSRI, da sie vermutlich im Vergleich zu Fluoxetin und Fluvoxamin ein besseres Wirksamkeits-/Verträglichkeitsverhältnis aufweisen und das geringste Interaktionspotential besitzen.

Die Substanz Trimipramin zeigt über den gesamten Beobachtungszeitraum einen stabilen Anteil, was unter anderem auf das relativ geringe

Nebenwirkungspotential im Vergleich zu anderen TZA zurückzuführen ist. Trimipramin wird aufgrund seiner Eigenschaften vermutlich vorwiegend zur Sedierung eingesetzt.

Im Beobachtungszeitraum 2000 – 2008 ging die Verordnung von anticholinerg wirkenden AD bei den über 65-jährigen Patienten deutlich zurück. Gegensätzlich dazu wurde das bezüglich seiner Wirksamkeit in Zweifel geratene Reboxetin trotz einem der anticholinergen Wirkung ähnlichen Nebenwirkungsspektrum bei älteren Patienten häufiger verordnet.

Bei der Auswahl der AD zeigt sich kein relevanter geschlechtsspezifischer Unterschied zwischen Frauen und Männern. Bei beiden Gruppen sind Mirtazapin und Citalopram die am häufigsten verordneten AD. Die folgenden fünf AD (Venlafaxin, Escitalopram, Amitriptylin, Doxepin und Trimipramin) unterscheiden sich in Bezug auf die Verordnungshäufigkeit nur sehr gering.

Saisonal gibt es keine signifikanten Unterschiede in der Anzahl der verordneten Substanzen.

Die höchste Verordnungsrate liegt im Alter zwischen 31 und 60 Jahren, gefolgt von der Altersgruppe 61-90 Jahre.

5. ZUSAMMENFASSUNG

In dieser Dissertation wurde das Verordnungsverhalten für Antidepressiva der dem Klinikverbund AGATE angeschlossenen Kliniken im Zeitraum 1995 bis 2008 ausgewertet.

Die sich über einen längeren Zeitraum erstreckende Dokumentation der verabreichten Substanzen in Bezug auf das Alter und das Geschlecht der Patienten, der Diagnose, saisonal abhängiger Verordnungen, auftretener Unverträglichkeiten und Dosishöhe ermöglicht einen Vergleich des Verordnungsverhaltens innerhalb der dem Verbund angeschlossenen Kliniken.

Insgesamt zeigt sich ein genereller Trend weg von den tri- und tetracyklischen Substanzen hin zu den neueren Antidepressiva der zweiten Generation. Dennoch bestehen auch bei den neueren Antidepressiva deutliche Unterschiede hinsichtlich der Verordnungsquoten, was den vor allem in unabhängigen Vergleichsstudien ermittelten Unterschieden hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit geschuldet ist. Deswegen ist die generelle Veränderung der Verordnungspraxis von älteren hin zu neueren Substanzen nicht alleine durch das bessere Verträglichkeitsprofil zu erklären.

6. Literaturverzeichnis

1. **AGATE**-Stichtagserhebungen Bayern 1995-2008; Korrespondenzanschrift: Prof. Dr.med.Dr.rer.nat. Ekkehard Haen; Klinische Pharmakologie, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität im Bezirksklinikum Regensburg, Universitätsstrasse 84, 93053 Regensburg.
2. **Angenendt J**, Berger M: Psychiatrie und Psychotherapie, Urban & Fischer, München, 2002, S. 114.
3. **Arolt V**, Diefenbacher A: Psychiatrie in der klinischen Medizin, Konsiliarpsychiatrie, -psychosomatik und -psychotherapie, Springer Verlag, 2004, S. 355.
4. **Berger M**: Psychische Erkrankungen: Klinik und Therapie; unter systematischer Berücksichtigung von Überarbeitungsarbeiten der Cochrane-collaboration und des Centre for Reviews and Dissemination, Elsevier Verlag, München, 2004, S. 590.
5. **Berlit P**: Klinische Neurologie, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, 1999, S. 1332.
6. **Berlit P.**: Klinische Neurologie, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, 2006, S. 1307.
7. **Bischoff A**: Major-Depression: Bessere Schlafqualität erzielen. In: Deutsches Ärzteblatt 2009; 106(39): A-1904.
8. **Bondy B**, Baghai D, Schüle C, Rupprecht R, Zill P: Do the different antidepressants have different mechanisms of action? In: Nervenheilkunde 2005; 24 (5), Schattauer Verlag für Medizin und Naturwissenschaften, Stuttgart, 2005, S. 361.
9. **Bourgeois FT, Murthy S**, Mandl KD: Outcome reporting among drug trials registered in ClinicalTrials.gov. Ann Intern Med. 2010 Aug 3;153(3):158-66.
10. **Bschor T**, Mazda A: Therapie depressiver Erkrankungen. In: Deutsches Ärzteblatt 2008;105(45):S. 783ff.

11. **Breyer-Pfaff U**, Gaertner HJ, Baumann P: Antidepressiva – Pharmakologie therapeutischer Einsatz und Klinik der Depressionen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 2005, S. 13ff.
12. **Burgis E**: Intensivkurs Allgemeine und spezielle Pharmakologie. Urban & Fischer, München, 4th 2008, S. 329ff.
13. **Cipriani A**, Furukawa TA, Salanti G, et al.: Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet. 2009 Feb 28; 373:746.
14. **Coryell W**, Endicott J, Winokur G, Akiskal H, Solomon D, Leon A, Mueller T, Shea T: Characteristics and significance of untreated major depressive disorder. Am J. Psychiatry 1995; 1124-1129
15. **Delina-Stula A**: Die Pharmakotherapie der Frau. In: Ars Medici 18 (2008), S. 798-800.
16. **Ebel H**, Beichert K: Depressive Störungen bei Patienten der Allgemeinmedizin: Früherkennung und therapeutische Ansätze. In: Deutsches Ärzteblatt 2002; 99(3): A 124-C-99.
17. **Fiedler U**, Bajnouj M: Neuromodulation durch Vagusnervstimulation bei Depression: In Journal für Neurologie, Neuchirurgie und Psychiatrie 2007; 8(4),22ff.
18. **Fritze J**, Aldenhoff J, Bergmann F, Eckermann G., Maier W, Möller, H-J., Gaebel, W.: Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) und Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie(AGNP), Biol Psychiatry 63, 2008, S. 424-434.
19. **Gillmann PK**: A systematic review of the serotonergic effects of Mirtazapine in humans: Implications for its dual action status. In: Human Psychopharmacology. 2006; 21 (2), S. 117-125.

20. **Glaeske G:** Psychopharmaka – Mehr Antidepressiva, weniger Benzodiazepine – Auffällige Veränderungen im Psychopharmaka-Verbrauch, aus: Stoppe G., Bramesfeld, A., Schwartz, F.W.: Volkskrankheit Depression, Springer-Medizin-Verlag, Heidelberg 2006, S. 99 ff.
21. **Glassmann A,** Bigger J: Cardivascular effects of therapeutic doses of tricyclic antidepressants. A review. Arch Gen Psychiatry 38, 815-820 (1981).
22. **Gleixner C,** Müller Dr M, Wirth S: Neurologie und Psychiatrie, Medizinische Verlags- und Informationsdienste, Breisach, 5²⁰⁰⁶, S. 312-322.
23. **Göthert M,** Propping R, Bönisch H, Brüss M, Nöthen, M M, Genetic variation in human 5-HAT receptors: potential pathogenetic and pharmacological role. Ann NY Acad SCI 861, 1998, S. 26-30.
24. **Gorman J,** Korotzer A, Su G: Efficacy comparison of Escitalopram and Citalopram in the treatment of major depressive disorder: pooled analysis of placebo-controlled trials. CNS Spectrums 7 (Suppl 1), 2002, S. : 40-44.
25. **Haen E.:** Der Klinikverbund AGATE Ein etabliertes Instrument zur Qualitätssicherung in der Psychopharmakotherapie. Korrespondenzanschrift: Prof. Dr.med.Dr.rer.nat. Ekkehard Haen; Klinische Pharmakologie, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität im Bezirksklinikum Regensburg, Universitätsstrasse 84, 93053 Regensburg.
26. **Haen E:** Qualitätssicherung in der Psychopharmakotherapie. http://www.agate-klinikverbund.de/downloads/neurotrans_782004.pdf (2004), S. 37.
27. **Joerger M,** Bünter M, Hartmann K, Kuhn M: Entzugssymtome der modernen Antidepressiva, Schweizer Ärztezeitung. 2001; 82(03): 65-67.
28. **Kaspar S:** Clinical efficacy of mirtazapine: a review of meta-analyses of polled data. Int. Clin. Psychopharmacology. 1995 10: Suppl.4 25-35.

29. **Kaspar S:** Mirtazapin – Stellenwert in der Depressionsbehandlung: In: Sonderausgabe Clinicum, Magazin für die Führungs-kräfte im Krankenhaus, Medizin Medien Austria, Wien, April 2004, S. 6ff.
30. **Kaspar S:** Medikamente gegen die Angst. In: Ärztemagazin, Medizin Medien Austria, Wien, 2005, S. 37.
31. **Katon W, v. Korff M, Lin E, Bush T, Ormel J.:** Adequacy and duration of antidepressant treatment in primary care. *Med Care.* 1992 Jan;30(1):67-76.
32. **Keller Ch:** Schmerz und Depression, Uni-Med-Verlag, Bremen, 2006, S. 54 ff.
33. **Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, Johnson BT:** Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration, Department of Psychology, Universität of Hull, Hull, United Kingdom, PLoSMed 2008 Feb; 5(2): e45.
34. **Laux G, Ulrich S, Tranylcypromin.** In: Psychopharmakotherapie, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 2006;4 (13), S. 130.
35. **Lemmer B, Brune K:** Pharmakotherapie – Klinische Pharmakologie, Springer Medizin Verlag, Heidelberg 2007, S. 95 ff.
36. **Lohse MJ, Lorenzen A, Müller-Oerlinghausen B:** Arzneiverordnungs-report 2003, Psychopharmaka, Springer-Verlag, Berlin, 2004, S. 721-722
37. **Machado M, Iskedjian M, Ruiz I, Einarson TR:** Remission, dropouts, and adverse drug reaction rates in major depressive disorder: a meta-analysis of head-to-head trials. *Curr Med Res Opin* 22, 2006, S. 1825-1837.
38. **Maierhofer A:** Die Elektrokrampftherapie, ultima ratio bei schweren Depressionen, ist wissenschaftlich gut abgesichert. In: Ärzte Woche, Springer-Verlag, Wien, 2007; 16(4).
39. **Menlewicz, J., Sevy S, Mendelbaum K,** Minireview: Molecular genetics in affective illness. *Life Sci.* 52, 1993, S. 231-142.

40. **Meyer T:** Manisch-Depressiv, Beltz-Verlagsgruppe, Weinheim¹ 2005, S. 43 ff.
41. **Mines D,** Hill DYUH, Novelli L: Prevalence of risk factors for suicide in patients prescribed venlafaxine, fluoxetine and citalopram. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety.* 2005;14:367-372.
42. **Möller HJ,** Laux G, Kapfhammer HP: Depressive Episode und rezidivierende depressive Störung. In: *Psychiatrie und Psychotherapie*, Band 2, Springer-Verlag, Wien² 2005, S. 1153 ff.
43. **Müller-Rörich T,** Hass K, Marque F, van den Broek A, Wagner R: Schattendasein - Behandlungsmöglichkeiten der Depression, Springer-Verlag, Berlin, 2007, S. 71 ff.
44. **Nemeroff C.:** Neurobiologie der Depressionen: In: *Spektrum der Wissenschaft*, Verlagsgesellschaft Heidelberg 1998; 8: 74 ff.
45. **Nemeroff C,** Entsuah R., Benattia I, Demitrack M, Sloan D, Thase M: Comprehensive analysis of remission (COMPARE) with venlafaxine versus SSRIs. *Bio Psychiatry* 63, 2008, S. 424-434.
46. **Regier DA,** Narrow WE, Rae DS, Manderscheid RW, Locke BZ, Goodwin FK: The de facto US mental and addictive disorders service system: Epidemiologic Catchment Area prospective 1-year prevalence rates of disorders and services Arch Gen Psychiatry. 1993;50(2):85-94.
47. **Riederer P,** Laux G, Pöldinger W: *Neuro-Psychopharmaka.* Springer-Verlag, Wien, 2002; 3(2), S. 585.
48. **Oeljschläger B,** Müller-Oerlinghausen B : Wege zur Optimierung der individuellen antidepressiven Therapie. In: *Deutsches Ärzteblatt* 2004; 101(19): A 1337-1340.
49. **Sasse J,** Pilhatsch M, Weikert B, Bauer M: Das noradrenerg-dopaminerge Antidepressivum Bupropion, Wirkungsmechanismus und klinisches Profil, *Arzneimitteltherapie* 2008;26(8), S. 285.

50. **Schatzberg AF:** Kremer Ch, Rodrigues HE, Murphy GM Jr: Double-Blind, Randomized Comparison of Mirtazapine and Paroxetine in Elderly Depressed Patients - The Mirtazapine vs. Paroxetine Study Group American Journal of Geriatric Psychiatry. 10(5):541-550, September/October 2002.
51. **Schott G,** Pachl H, Limbach U, Gundert-Remy U, Ludwig WD, Lieb K: Finanzierung von Arzneimittelstudien durch pharmazeutische Unternehmen und die Folgen - Teil 1: Qualitative systematische Literatürsicht zum Einfluss auf Studienergebnisse, -protokoll und -qualität. Deutsches Ärzteblatt Int 2010; 107(16): 279-85.
52. **Rudolf S,** Bermejo I, Schweiger U, u.a.: Zertifizierte medizinische Fortbildung: Diagnostik depressiver Störungen. In: Deutsches Ärzteblatt 2006; 103 (25): 1754 ff.
53. **Rush AJ,** Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, Niederehe G, Thase M., Lavori PW, Lebowitz BD, Mc Grath PJ, Rosenbaum JF, Sackeim HA, Kupfer DJ, Luther J, Fava M: Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. Am J Psychiatry. 2006 Nov;163(11):1905-17.
54. **Schläpfer T,** Frick C: Angst und Depressionen, UNI-MED, Bremen¹ 2007, S. 33 ff.
55. **Sirey JA,** Meyers B, Bruce M, Alexopoulos GS, Perlick DA, Raue P: Predictors of Antidepressant Prescription and Early Use Among Depressed Outpatients. Am J. Psychiatry 1999; 156(5), 690.
56. **Thome J,** Duman RS, Henn FA: In: Der Nervenarzt – Molekulare Aspekte antidepressiver Therapie, Transsynaptische Effekte auf Signaltransduktion, Genexpression und neuronale Plastizität, Springer-Verlag, Heidelberg 2002; 7(73).
57. **Trevor AJ,** Katzung BC, Masters SB: In Katzung & Trevor's Pharmacology: Examination& Board Review, The McGraw-Hill, Companies, New York, 2002, S. 272 ff.
58. **Turner EH,** Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R: Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. N Engl J Med 2008 Jan17;358 (3):252-60.

59. **Wehr A:** Eine neue Klasse von Antidepressiva. In: Deutsches Ärzteblatt 1996;93 (28-29): A1916.
60. **Wettig J:** Das ärztliche Gespräch mit depressiven Patienten, Beziehung, Beratung und Behandlung. In: Hessisches Ärzteblatt 2002; 11: 624 ff.
60. **Wolter D:** Therapie von Depressionen im Alter. In: Geriatrie Journal, Münster, 2004 (2), S. 27ff.
61. **Wongpakaran N,** van Reekum R, Wongpakaran T, et al.: Selective serotonin reuptake inhibitor use associates with apathy among depressed elderly: a case-control study. Ann Gen Psychiatry 2007; 2(6):7.

6.1 Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1: **Rudolf S**, Bermejo I, Schweiger U, u.a.: Zertifizierte medizinische Fortbildung: Diagnostik depressiver Störungen. In: Deutsches Ärzteblatt 2006; 103(25), 1755.
- Abb. 2: **Trevor AJ**, Katzung BC, Masters S.B.: In Katzung & Trevor's Pharmacology: Examination& Board Review, The McGraw-Hill, Companies, New York, 2002, S. 270.
- Abb. 3: <http://wapedia.mobi/de/5-HT>
- Abb. 4: **Laux G**, Ulrich S: Tranylcypromin. In: Psychopharmakotherapie, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 2006;4 (13), S. 131.
- Abb. 5: **Laux G**, Dietmaier O: Praktische Psychopharmakotherapie, Elsevier, Urban & Fischer Verlag, ⁵2006, S. 336.
- Abb. 6: **Frank W**: Psychiatrie, Urban & Fischer, München, ¹⁵2007, S. 69.
- Abb. 7: **Haen E**: Qualitätssicherung in der Psychopharmakotherapie. http://www.agate-klinikverbund.de/downloads/neurotrans_782004.pdf (2004), S. 34.

6.2 Abbildungen

Abbildung 1: Diagnose depressiver Episoden nach ICD-10-Kriterien

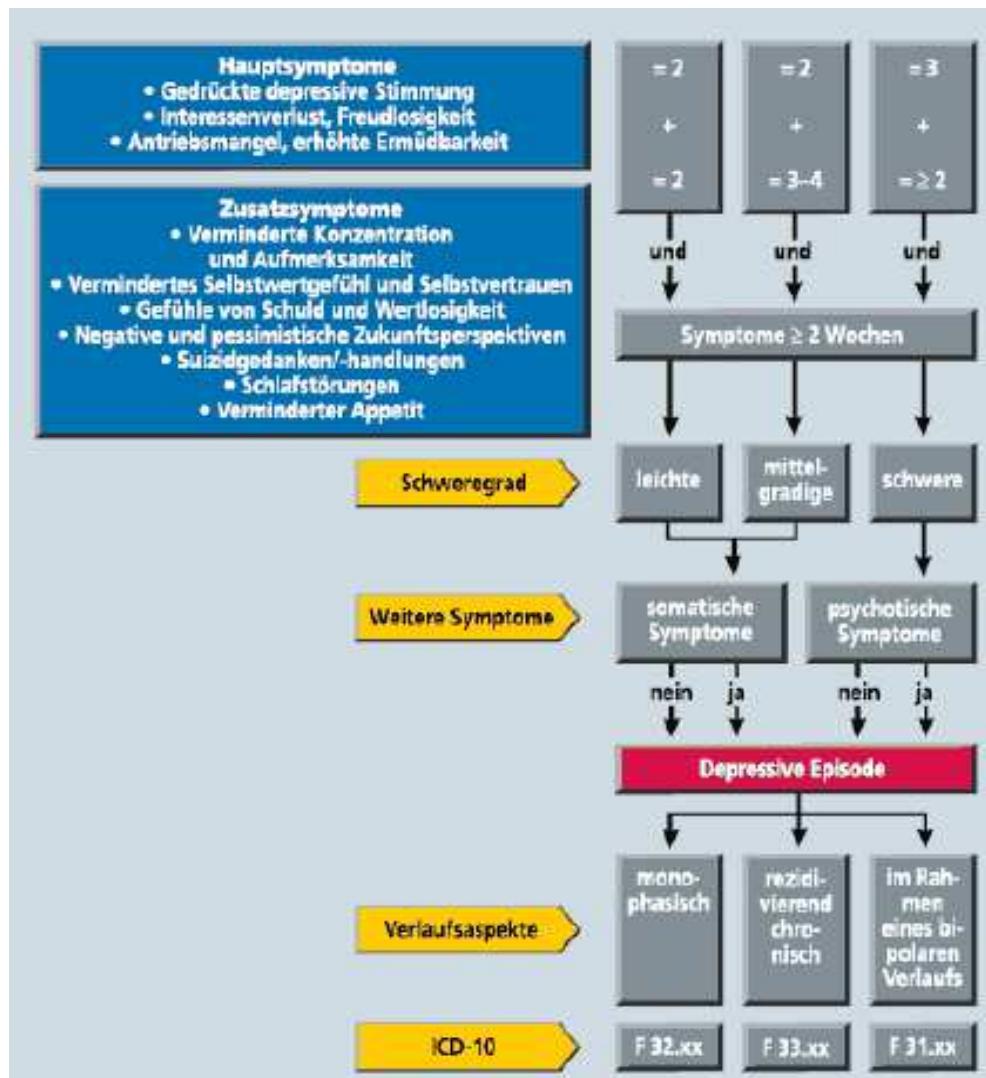


Abbildung 1 aus: Rudolf, S./Bermejo, I./Schweiger, U. u.a.: Zertifizierte medizinische Fortbildung: Diagnostik depressiver Störungen. In: Deutsches Ärzteblatt 2006; 103(25), 1755

Veröffentlichung genehmigt durch Deutsches Ärzteblatt vom 03.03.2010

Abbildung 2: Wirkmechanismus der Antidepressiva

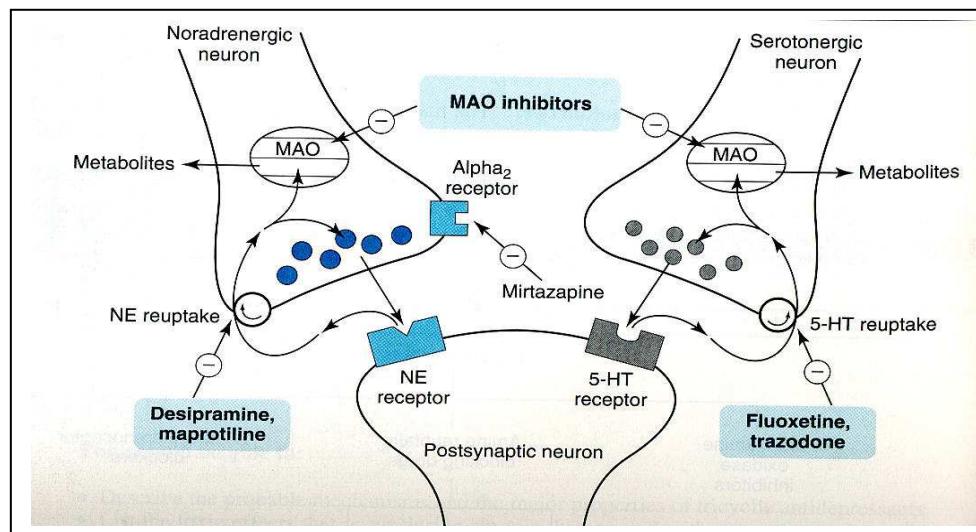


Abbildung 2 aus: Trevor, A.J./Katzung, B.C./Masters, S.B.: In Katzung & Trevor's Pharmacology: Examination & Board Review, The McGraw-Hill, Companies, New York, 2002, S. 270

Veröffentlichung genehmigt McGraw-Hill, Companies vom 04.10.2009

Abbildung 3: Biosynthese – Abbau und molekulare Wirkungen des Serotonin im synaptischen Spalt

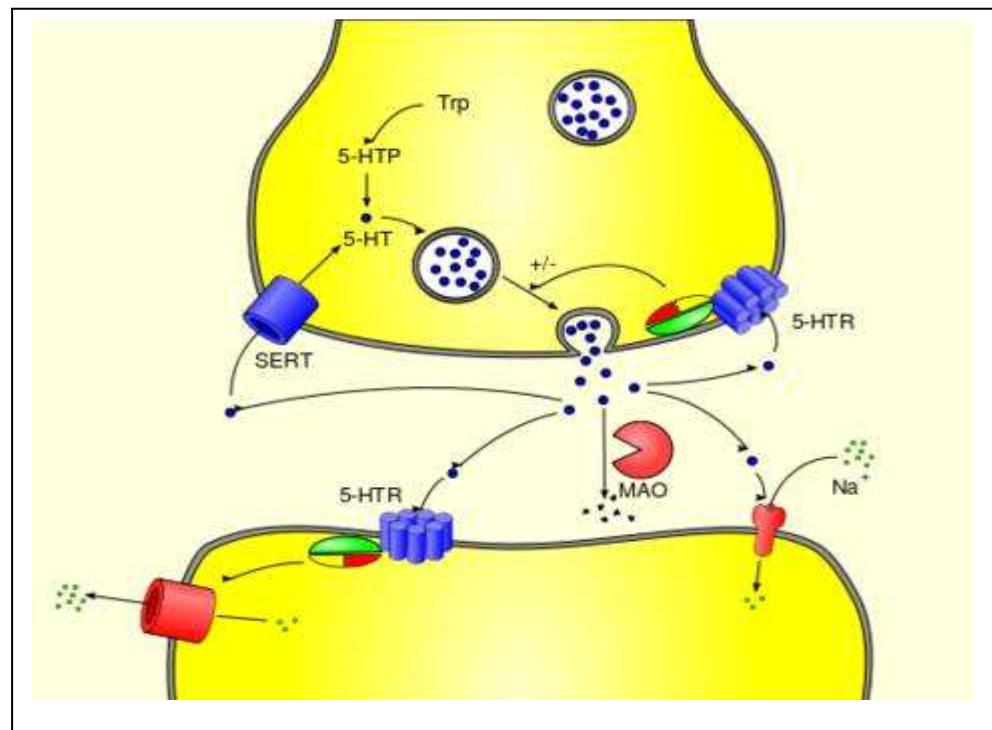


Abbildung 3 aus: <http://wapedia.mobi/de/5-HT>

Abbildung 4: Einteilung von Antidepressiva entsprechend ihrem Wirkungsmechanismus

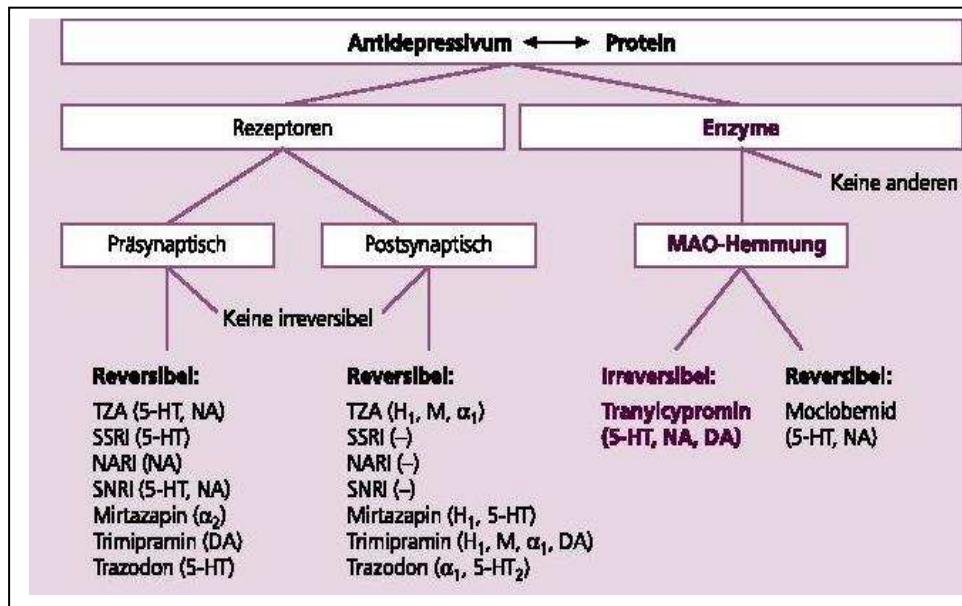


Abbildung 4 aus: Laux, G./Ulrich S.: Tranylcypromin. In: Psychopharmakotherapie, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 2006;4 (13), S. 131.

Veröffentlichung genehmigt durch Hr. Prof. Dr. G. Laux, vom 5.11.2009

Abbildung 5: Synopsis der Entwicklungsgeschichte der Antidepressiva

	Rückaufnahme-Inhibitoren (Wiederaufnahmehemmer)	MAO-Hemmer
1957	Trizyklika (TZA) Imipramin Amitriptylin ↓ modifizierte trizyklische AD Lofepramin Amitriptylinoxid Desulepin ↓	irreversible MAO-Hemmer Iproniazid ↓ Tranylcypromin
1973	tetrazyklische AD Maprotilin Mianserin ↓	
1977	chemisch andersartige AD Trazodon Viloxazin ↓ Serotonin-selektive Wiederaufnahmehemmer (SSRI)	
1990 1991	Fluvoxamin Fluoxetin ↓ Paroxetin	reversible MAO-A-Hemmer (RIMA) Moclobemid
1992		
1996 1997	Citalopram Sertralin ↓ Serotonin-Noradrenalin-selektive AD (SSNRI, NaSSA) Venlafaxin Mirtazapin ↓	
1998	Noradrenalin-selektive Wiederaufnahmehemmer (SNRI/NARI) Reboxetin	
2003	Escitalopram (SSRI)	
2005	Duloxetin (SSNRI)	

Abbildung 5 aus: Laux, G./Dietmaier, O.: Praktische Psychopharmakotherapie, Elsevier, Urban & Fischer Verlag, 5. Auflage, S. 336

Veröffentlichung genehmigt durch Elsevier-Verlag, München am 4.11.2009

Abbildung 6: Dreikomponentenschema nach Kielholz – Wirkungsspektren der Antidepressiva

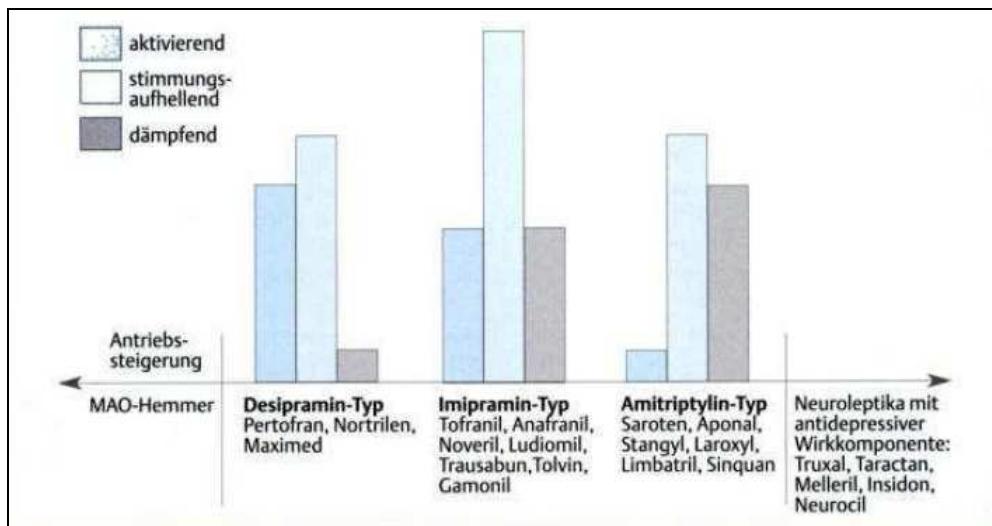


Abbildung 6 aus: Laux, G./Dietmaier, O.: Praktische Psychopharmakotherapie, Elsevier, Urban & Fischer Verlag, München, 15.2007, S. 69.

Veröffentlichung genehmigt durch Elsevier-Verlag, München am 4.11.2009

Abbildung 7: Bewertungskriterien nach AMÜP/AGATE

AMÜP-Bewertungskriterien	
0	Kein Zusammenhang
1	Möglicher Zusammenhang mit dem in Frage kommenden Medikament <ul style="list-style-type: none"> — ungewöhnliche UAW — ungewöhnlicher Zeitverlauf — Wahrscheinlichkeit einer anderen Ursache > 50%
2	Wahrscheinlicher Zusammenhang mit dem in Frage kommenden Medikament <ul style="list-style-type: none"> — bekannte UAW — mit den bisherigen Erfahrungen übereinstimmender Zeitverlauf — Wahrscheinlichkeit einer anderen Ursache < 50%
3	Sicherer Zusammenhang mit dem in Frage kommenden Medikament <ul style="list-style-type: none"> wie 2, aber zusätzlich <ul style="list-style-type: none"> — erneutes Auftreten der UAW nach Reexposition
4	Zusammenhang nicht beurteilbar <ul style="list-style-type: none"> Ereignisse, deren Zusammenhang völlig unklar und damit nicht beurteilbar ist
5	Wirkstoffkombinationen <ul style="list-style-type: none"> obige Ereignisse auf Grund der Kombination mehrerer Wirkstoffe

Abbildung 7 aus: Haen, E.,: Qualitätssicherung in der Psychopharmakotherapie.
<http://www.agate-klinikverbund.de/downloads/neurotrans782004.pdf> (2004), S. 34.

6.3 Tabellen

Tabelle 1

Serotoninrezeptoren

Family	Type	Mechanism	Potential
5-HT₁	G _i /G _o -protein coupled.	Decreasing cellular levels of cAMP.	Inhibitory
5-HT₂	G _q /G ₁₁ -protein coupled.	Increasing cellular levels of IP ₃ and DAG.	Excitatory
5-HT₃	Ligand-gated Na ⁺ and K ⁺ cation channel.	Depolarizing plasma membrane.	Excitatory
5-HT₄	G _s -protein coupled.	Increasing cellular levels of cAMP.	Excitatory
5-HT₅	G _i /G _o -protein coupled. ^[4]	Decreasing cellular levels of cAMP.	Inhibitory
5-HT₆	G _s -protein coupled.	Increasing cellular levels of cAMP.	Excitatory
5-HT₇	G _s -protein coupled.	Increasing cellular levels of cAMP.	Excitatory

(http://en.wikipedia.org/wiki/5-HT_receptor)

Tabelle 2

Dosisverteilung ausgewählter AD nach Geschlecht und Alter

Substanz	Mirtazapin	Citalopram	Venlafaxin	Escitalopram
Anzahl AD n.n.*	12058 (12097) 39	7982 (7988) 6	4352 (5336) 984	5105 (5114) 9
Männer	4470	3251	1545	2035
Frauen n.n.	7588 39	4720 17	2801 990	3052 27
Tagdosis	Mittelwert	Mittelwert	Mittelwert	Mittelwert
Männer	34 mg	30 mg	172 mg	15 mg
Frauen	35 mg	31 mg	175 mg	16 mg
≤65	4466	1847	1130	1256
>65 n.n.	7598 33	6130 11	3217 989	3834 24
Alter	Mittelwert	Mittelwert	Mittelwert	Mittelwert
≤65	36 mg	29 mg	159 mg	14 mg
>65	34 mg	31 mg	179 mg	16 mg
Tagdosis in mg	<15 mg: 1,7% 15-30 mg: 19,8% 30-45 mg: 66,6% >45 mg: 11,9%	Dosislimit < 200 mg	<150 mg: 26,0% 150-375 mg: 73,3% 375 mg: 0,8%	<10 mg: 9,6% 10-20 mg: 81,7% 20 mg: 8,7%

Substanz	Amitriptylin	Paroxetin	Sertralin
Anzahl AD n.n.	4747 (4748) 1	3004 0	2741 (2744) 3
Männer	1855	1342	1058
Frauen n.n.	2885 8	1660 2	1675 11
Tagdosis	Mittelwert	Mittelwert	Mittelwert
Männer	107 mg	30 mg	95 mg
Frauen	105 mg	30 mg	96 mg
≤65	598	431	607
>65	4141	2569	2130
n.n.	9	4	7
Alter	Mittelwert	Mittelwert	Mittelwert
≤65	90 mg	27 mg	86 mg
>65	108 mg	31 mg	98 mg
Tagdosis in mg	<25 mg: 0,8% 25 – 50 mg: 23,6% 50 – 51 mg: 12,7% 51 – 100 mg: 31,2% 101 – 150 mg: 31,6% 300 mg: 0,1%	<20 mg: 8,1% 20 – 40 mg: 53,0% 40 – 60 mg: 37,9% 60 mg: 1,0%	Dosislimit: 400 mg

Tabelle 3

zu Grafik 1 (Anzahl der AD pro Patient)

Anzahl der AD pro Patient 1995 bis 2008		
Pat.alle \triangleq n = 49135		
Medikamenten Anzahl	N Pat	% Pat
1	38697	78,76
2	9828	20,00
3	588	1,20
4	20	0,04
5	2	0,00
Summe	49135	100,00

Tabelle 4

zu Grafik 3 (Häufigkeit der AD nach Substanzen)

Häufigkeit der verordneten AD nach Substanzen in % 1995 bis 2008		
ADalle \triangleq n = 60360		
Medikamenten Anzahl	N	%
Mirtazapin	12097	20,04
Citalopram	7988	13,23
Venlafaxin	5336	8,84
Escitalopram	5114	8,47
Doxepin	4811	7,97
Amitriptylin	4748	7,87
Trimipramin	3896	6,45
Paroxetin	3004	4,98
Sertralin	2744	4,55
Reboxetin	1683	2,79
Duloxetin	1495	2,48
Fluoxetin	1157	1,92
Clomipramin	1110	1,84
Opipramol	740	1,23
Imipramin	646	1,07
Maprotilin	585	0,97
Amitriptylinoxid	478	0,79
Tranylcypromin	469	0,78
Moclobemid	375	0,62
Nortriptylin	357	0,59
Mianserin	349	0,58
Trazodon	293	0,49
Fluvoxamin	273	0,45
Nefazodon*	193	0,32
Bupropion	183	0,30
Dibenzepin	115	0,19
Atomoxetin**	71	0,12
Desipramin*	27	0,04
Viloxazin*	15	0,02
Tryptophan	6	0,01
Dosulepin	1	0,00
Amineptin *	1	0,00
Summe	60360	100,00

* vom Markt genommen
** SNRI, aber nur zugelassen für ADHD

Tabelle 5

*zu Grafik 4 (Häufigkeit der meist verordneten AD nach Substanzen
– Gegenüberstellung 1995 und 2008)*

Häufigkeit der meist verordneten AD nach Substanzen in % Gegenüberstellung 1995 und 2008					
ADalle $\triangleq n = 60360$					
Substanz	Verordnungen 1995		Substanz	Verordnungen 2008	
	Anzahl	%		Anzahl	%
Amitriptylin	376	27,57	Mirtazapin	1939	24,42
Doxepin	250	18,33	Escitalopram	1171	14,75
Paroxetin	186	13,64	Venlafaxin	1129	14,22
Trimipramin	74	5,43	Citalopram	744	9,37
Maprotilin	72	5,28	Duloxetin	484	6,10
Mianserin	63	4,62	Trimipramin	426	5,37
Clomipramin	60	4,40	Doxepin	400	5,04
Imipramin	58	4,25	Amitriptylin	336	4,23
Amitriptylinoxid	46	3,37	Sertralin	299	3,77
Fluoxetin	44	3,23	Reboxetin	227	2,86
Moclobemid	37	2,71	Bupropion	133	1,68
Fluvoxamin	28	2,05	Fluoxetin	116	1,46
Tranylcypromin	22	1,61	Paroxetin	107	1,35
Nortriptylin	19	1,39	Opipramol	104	1,31
Dibenzepin	17	1,25	Clomipramin	73	0,92
Trazodon	9	0,66	Imipramin	49	0,62
Desipramin*	2	0,15	Tranylcypromin	37	0,47
Opipramol	1	0,07	Amitriptylinoxid	33	0,42
			Trazodon	29	0,37
			Nortriptylin	27	0,34
			Atomoxetin**	24	0,30
			Maprotilin	16	0,20
			Fluvoxamin	16	0,20
			Moclobemid	15	0,19
			Mianserin	5	0,06
			Desipramin*	1	0,01

* vom Markt genommen

Tabelle 6

zu Grafik 6 (Häufigkeit von Mirtazapin)

Anteil der Verordnung von Mirtazapin in % 1995 bis 2008														
ADalle $\triangleq n = 60360$														
1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	
0,00	1,29	8,64	9,54	13,96	15,93	19,25	20,47	22,77	23,55	23,26	24,49	23,90	24,42	
0	23	178	255	430	518	644	813	1006	1254	1655	1866	1506	1939	

Tabelle 7

zu Grafik 7 (Verordnungshäufigkeit - Zweierkombinationen)

Verordnungshäufigkeit Zweierkombinationen AD 1995 bis 2008			
ADzweierkombi $\triangleq n = 9828$			
Inhaltsstoff	Partner	N	%
Mirtazapin	Venlafaxin	1100	11,19
Citalopram	Mirtazapin	820	8,34
Escitalopram	Mirtazapin	777	7,91
Citalopram	Trimipramin	463	4,71
Trimipramin	Venlafaxin	267	2,72
Mirtazapin	Sertraline	261	2,66
Duloxetin	Mirtazapin	252	2,56
Escitalopram	Trimipramin	244	2,48
Citalopram	Doxepin	242	2,46
Mirtazapin	Reboxetine	211	2,15
Sonstige		5191	52,82
Anzahl der Zweierkombinationen		9828	100,00

Tabelle 8

zu *Grafik 8* (Verordnungshäufigkeit Dreierkombinationen)

Verordnungshäufigkeit Dreierkombinationen AD 1995 bis 2008				
Pat.dreierkombi \triangleq n = 588				
Inhaltsstoff	Partner 1	Partner 2	N	%
Escitalopram	Mirtazapin	Reboxetin	29	4,93
Mirtazapin	Trimipramin	Venlafaxin	29	4,93
Mirtazapin	Reboxetin	Venlafaxin	19	3,23
Citalopram	Mirtazapin	Reboxetin	15	2,55
Citalopram	Mirtazapin	Trimipramin	15	2,55
Escitalopram	Mirtazapin	Opiplamol	15	2,55
Escitalopram	Mirtazapin	Venlafaxin	12	2,04
Citalopram	Opiplamol	Trimipramin	11	1,87
Citalopram	Reboxetin	Trimipramin	11	1,87
Doxepin	Escitalopram	Mirtazapin	11	1,87
Sonstige			421	71,61
Summe			588	100,00

Tabelle 9

zu *Grafik 9* (Häufigkeit der Substanzen nach Saison)

Häufigkeit der verordneten Substanzen nach Saison in % 1995 bis 2008							
ADalle \triangleq n = 60360 n.n. = 4							
Frühjahr ADalleMed \triangleq n = 28993			Herbst ADalleMed \triangleq n 31363				
	Substanz	N	%		Substanz	N	%
	Mirtazapin	5920	20,42		Mirtazapin	6177	19,70
	Citalopram	3813	13,15		Citalopram	4175	13,31
	Venlafaxin	2563	8,84		Venlafaxin	2773	8,84
	Escitalopram	2490	8,59		Escitalopram	2624	8,37
	Doxepin	2280	7,86		Doxepin	2527	8,06

Frühjahr ADalleMed \triangleq n = 28993				Herbst ADalleMed \triangleq n 31363			
	Substanz	N	%		Substanz	N	%
	Amitriptylin	2271	7,83		Amitriptylin	2477	7,90
	Trimipramin	1855	6,40		Trimipramin	2041	6,51
	Paroxetin	1454	5,02		Paroxetin	1550	4,94
	Sertralin	1322	4,56		Sertralin	1422	4,53
	Reboxetin	814	2,81		Reboxetin	869	2,77
	Duloxetin	733	2,53		Duloxetin	762	2,43
	Clomipramin	540	1,86		Fluoxetin	629	2,01
	Fluoxetin	528	1,82		Clomipramin	570	1,82
	Opipramol	317	1,09		Opipramol	423	1,35
	Imipramin	313	1,08		Imipramin	333	1,06
	Maprotilin	285	0,98		Maprotilin	300	0,96
	Tranylcypromin	244	0,84		Amitriptylinoxid	250	0,80
	Amitriptylinoxid	228	0,79		Tranylcypromin	225	0,72
	Moclobemid	190	0,66		Mianserin	213	0,68
	Nortriptylin	167	0,58		Nortriptylin	190	0,61
	Trazodon	143	0,49		Moclobemid	185	0,59
	Mianserin	136	0,47		Fluvoxamin	152	0,48
	Fluvoxamin	121	0,42		Trazodon	150	0,48
	<i>Nefazodon*</i>	78	0,27		<i>Nefazodon*</i>	115	0,37
	Bupropion	75	0,26		Bupropion	108	0,34
	Dibenzepin	50	0,17		Dibenzepin	65	0,21
	Atomoxetin**	37	0,13		Atomoxetin**	34	0,11
	<i>Desipramin*</i>	14	0,05		<i>Desipramin*</i>	13	0,04
	<i>Viloxazin*</i>	9	0,03		<i>Viloxazin*</i>	6	0,02
	Tryptophan	2	0,01		Tryptophan	4	0,01
	Dosulepin	1	0,00		<i>Amineptin*</i>	1	0,00
	Summe	28993	100,00		Summe	31363	100,00

*vom Markt genommen

**SNRI, aber nur zugelassen für ADHD

Tabelle 10

zu *Grafik 10* (AD Verordnungen Häufigkeit nach Alter)

Häufigkeit der AD Verordnungen nach Alter (Intervall 30 Jahre) AD 1995 bis 2008				
ADalle \triangleq n = 60360 Pat.alle \triangleq n = 49135				
Altersgruppe	N	%	N Pat	% Pat.
01-30 Jahre	8497	14,08	7428	15,12
31-60 Jahre	34493	57,15	27824	56,63
61-90 Jahre	16981	28,13	13558	27,59
91 -120 Jahre	275	0,46	242	0,49
n.n.	114	0,19	83	0,17
Summe	60360	100,00	49135	100,00

Tabelle 11

zu *Grafik 11 und 12* (Verordnungshäufigkeit ≤ 65 und >65)

Verordnungshäufigkeit von AD ≤ 65 und >65 1995 bis 2008							
ADalle \triangleq n = 60360 - ADalleMed \triangleq n = 46064 (≤ 65) ADalle \triangleq n = 60360 - ADalleMed \triangleq n = 14182 (>65) n.n. = 114							
Favorisierung Substanzen bei jüngeren Patienten ≤ 65 Jahre			Favorisierung Substanzen bei älteren Patienten >65 Jahre				
	Substanz	N	%				
1.	Mirtazapin	7598	16,49	1.	Mirtazapin	4466	31,49
2.	Citalopram	6135	13,32	2.	Citalopram	1848	13,03
3.	Amitriptylin	4142	8,99	3.	Venlafaxin	1385	9,77
4.	Doxepin	4068	8,83	4.	Escitalopram	1257	8,86
5.	Venlafaxin	3944	8,56	5.	Doxepin	731	5,15
6.	Escitalopram	3842	8,34	6.	Sertraline	607	4,28

Favorisierung Substanzen bei jüngeren Patienten ≤ 65 Jahre				Favorisierung Substanzen bei älteren Patienten >65 Jahre			
	Substanz	N	%		Substanz	N	%
7.	Trimipramin	3500	7,60	7.	Amitriptylin	598	4,22
8.	Paroxetin	2569	5,58	8.	Reboxetin	533	3,76
9.	Sertralin	2133	4,63	9.	Paroxetin	431	3,04
10.	Duloxetin	1158	2,51	10.	Trimipramin	390	2,75
11.	Reboxetin	1147	2,49	11.	Duloxetin	333	2,35
12.	Fluoxetin	1092	2,37	12.	Amitriptylinoxid	193	1,36
13.	Clomipramin	930	2,02	13.	Clomipramin	176	1,24
14.	Opipramol	653	1,42	14.	Nortriptylin	174	1,23
15.	Imipramin	574	1,25	15.	Mianserin	171	1,21
	Sonstige	2579	5,59		Sonstige	889	6,28
	Summe	46064	99,99		Summe	14182	100,02

Tabelle 12

zu Grafik 13 (AD Verordnungen geschlechtsabhängig)

Anzahl der Verordnungen – geschlechtsabhängig 1995 bis 2008				
ADalleweibl $\triangleq n = 36602$ - ADallemännl $\triangleq n = 23635$ - n.n. = 123 Pat.alleweibl $\triangleq n = 29344$ - Pat.allemännl $\triangleq n = 19693$ - n.n. = 98				
Geschlecht	N	%	N Pat.	% Pat.
weiblich	36602	60,64	29344	59,72
männlich	23.635	39,16	19.693	40,08
n.n.	123	0,20	98	0,20
Summe	60360	100,00	49135	100,00

Tabelle 13

zu Grafik 14 und 15 (AD Verordnungen bei Frauen und Männern)

AD-Verordnungen 1995 – 2008 bei Frauen				AD-Verordnungen 1995 – 2008 bei Männern			
ADalleweibl $\triangleq n = 36602$				ADallemännl $\triangleq n = 23635$			
n.n. = 123							
	Substanz	N	%		Substanz	N	%
1.	Mirtazapin	7588	20,73	1.	Mirtazapin	4470	18,91
2.	Citalopram	4724	12,91	2.	Citalopram	3253	13,76
3.	Venlafaxin	3433	9,38	3.	Doxepin	2305	9,75
4.	Escitalopram	3056	8,35	4.	Escitalopram	2040	8,63
5.	Amitriptylin	2886	7,88	5.	Venlafaxin	1896	8,02
6.	Doxepin	2496	6,82	6.	Amitriptylin	1855	7,85
7.	Trimipramin	2301	6,29	7.	Trimipramin	1589	6,72
8.	Sertralin	1675	4,58	8.	Paroxetin	1342	5,68
9.	Paroxetin	1660	4,54	9.	Sertralin	1061	4,49
10.	Reboxetin	1065	2,91	10.	Reboxetin	616	2,61
11.	Duloxetin	972	2,66	11.	Duloxetin	519	2,20
12.	Fluoxetin	730	1,99	12.	Clomipramin	472	2,00
13.	Clomipramin	634	1,73	13.	Fluoxetin	427	1,81
14.	Opipramol	489	1,34	14.	Opipramol	249	1,05
15.	Imipramin	435	1,19	15.	Imipramin	211	0,89
16.	Maprotilin	393	1,07	16.	Maprotilin	192	0,81
17.	Amitriptylinoxid	356	0,97	17.	Tranylcypromin	191	0,81
18.	Tranylcypromin	278	0,76	18.	Moclobemid	130	0,55
19.	Moclobemid	245	0,67	19.	Amitriptylinoxid	121	0,51
20.	Mianserin	237	0,65	20.	Nortriptylin	120	0,51
21.	Nortriptylin	237	0,65	21.	Fluvoxamin	117	0,50
22.	Trazodon	196	0,54	22.	Mianserin	112	0,47
23.	Fluvoxamin	155	0,42	23.	Trazodon	96	0,41
24.	Nefazodon*	128	0,35	24.	Bupropion	73	0,31
25.	Bupropion	110	0,30	25.	Nefazodon*	65	0,28
26.	Dibenzepin	78	0,21	26.	Atomoxetin**	61	0,26
27.	Desipramin*	20	0,05	27.	Dibenzepin	37	0,16
28.	Atomoxetin**	10	0,03	28.	Desipramin*	7	0,03
29.	Viloxazin*	10	0,03	29.	Viloxazin*	5	0,02
30.	Tryptophan	4	0,01	30.	Tryptophan	2	0,01
31.	Dosulepin	1	0,00	31.	Amineptin*	1	0,00
	Summe	36602	100,00		Summe	23635	100,00

*vom Markt genommen

**SNRI, aber nur zugelassen für ADHD

Tabelle 14

zu Grafik 16 (Einteilung in Diagnosegruppen)

Einteilung in Diagnosegruppen 2000 bis 2008		
	F00-F09	Organische, einschließlich symptomatische psychische Störungen
	F10 – F19	Psychische und Verhaltensstörungen durch psychotrope Substanzen
	F 20-F29	Schizophrenie, schizotype und wahnhafte Störungen
	F30-F31	Manische Störungen/bipolare Störungen
	F32-F34	Depressive Störungen
	F40-F48/ F60-F69	Neurotische Belastungs- und somatoforme Störungen Persönlichkeits- und Verhaltensstörungen
	F50-F59	Verhaltensauffälligkeiten mit körperlichen Störungen und Faktoren
	F70-F79	Intelligenzstörung

Tabelle 15

zu Grafik 17 (Häufigkeit der Verordnungen nach Stoffgruppen)

Häufigkeit der Verordnungen nach Stoffgruppen 1995 bis 2008								
ADalleTZA-TETZA \triangleq n = 29236								
ADalleSSRI-SSNRI-SNRI \triangleq n = 28794								
ADallesonstAD \triangleq n = 2259								
	TZA-TETZA		SSRI-SSNRI-SNRI		Sonstige AD		n.n.	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
Summe	29236	48,44	28794	47,71	2259	3,74	71	0,01

Tabelle 16

zu Grafik 18 (Häufigkeit nach Stoffgruppen geschlechtsabhängig)

Häufigkeit der Verordnungen nach Stoffgruppen geschlechtsspezifisch 1995 bis 2008								
ADalleweibITZA-TETZA \triangleq n = 36602 - ADallemännITZA-TETZA \triangleq n = 23635 ADalleweibISSRI-SSNRI-SNRI \triangleq n = 17470 - ADallemännISSRI-SSNRI-SNRI \triangleq n = 11271 ADalleweibsonstAD \triangleq n = 1450 - ADallemännsonstAD \triangleq n = 806								
	TZA-TETZA		SSRI-SSNRI-SNRI		Sonstige AD		n.n.	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
weiblich	17672	29,82	17470	28,94	1450	2,40		
männlich	11497	19,05	11271	18,67	806	1,33		
n.n.	67	0,01	53	0,01	3	0,00		
Summe	29236	48,44	28794	47,71	2259	3,74	71	0,01

Tabelle 17

zu Grafik 19 (TZA-TETZA Häufigkeit der Verordnungen und Anzahl Patienten)

Vergleich der Häufigkeit der Verordnungen und Anzahl Patienten in % TZA – TETZA 1995 bis 2008					
ADalle \triangleq n = 60360 Pat.alle \triangleq n = 45135 ADalleTZA-TETZA \triangleq n = 29236 Pat.alleTZA-TETZA \triangleq n = 27849					
ADalle	60360		Verordnungen TZA TETZA	29236	48,44%
Pat.alle	45135		Patienten TZA - TETZA	27849	61,70%

Tabelle 18

zu Grafik 20 (TZA-TETZA Anzahl pro Patient)

Anzahl pro Patient TZA – TETZA 1995 bis 2008		
Pat.alleTZA-TETZA $\Delta n = 27849$		
Anzahl	N Pat	% Pat
1	26.551	95,34
2	1.277	4,59
3	21	0,08
Summe	27849	100,00

Tabelle 19

zu Grafik 22 (TZA -TETZA Häufigkeiten nach Substanzen)

Häufigkeit der Verordnungen nach Substanzen TZA – TETZA 1995 bis 2008		
ADalleTZA-TETZA $\Delta n = 29236$		
Stoffbezeichnung	N	%
Mirtazapin	12097	41,38
Doxepin	4811	16,46
Amitriptylin	4748	16,24
Trimipramin	3896	13,33
Clomipramin	1110	3,80
Imipramin	646	2,21
Maprotilin	585	2,00
Amitriptylinoxid	478	1,63
Nortriptylin	357	1,22
Mianserin	349	1,19
Dibenzepin	115	0,39
Desipramin*	27	0,09

Stoffbezeichnung	N	%
Viloxazin*	15	0,05
Dosulepin	1	0,00
Amineptin*	1	0,00
Summe	29236	100,00

*vom Markt genommen

**SNRI, aber nur zugelassen für ADHD

Tabelle 20

zu Grafik 23 (Verordnungshäufigkeit von Zweierkombinationen)

Verordnungshäufigkeit von Zweierkombinationen TZA – TETZA 1995 bis 2008			
ADzweierkombi $\triangleq n = 1277$			
Inhaltsstoff	Partner	N	%
Mirtazapin	Trimipramin	208	16,29
Doxepin	Mirtazapin	207	16,21
Clomipramin	Maprotilin	125	9,79
Amitriptylin	Mirtazapin	110	8,61
Clomipramin	Trimipramin	68	5,32
Clomipramin	Mirtazapin	53	4,15
Doxepin	Trimipramin	48	3,76
Amitriptylin	Clomipramin	45	3,52
Mirtazapin	Nortriptylin	44	3,45
Clomipramin	Doxepin	43	3,37
Amitriptylin	Trimipramin	33	2,58
Imipramin	Mianserin	33	2,58
Amitriptylin	Nortriptylin	25	1,96
Imipramin	Trimipramin	25	1,96
Amitriptylinoxid	Mirtazapin	21	1,64
Imipramin	Mirtazapin	20	1,57
Amitriptylin	Imipramin	18	1,41
Amitriptylin	Doxepin	15	1,17
Dibenzepin	Mirtazapin	15	1,17
Nortriptylin	Trimipramin	15	1,17
Maprotilin	Mirtazapin	9	0,70

ADzweierkombi \triangleq n = 1277			
Inhaltsstoff	Partner	N	%
Amitriptylin	Maprotilin	7	0,55
Doxepin	Imipramin	7	0,55
Dibenzepin	Trimipramin	6	0,47
Amitriptylinoxid	Trimipramin	5	0,39
Clomipramin	Nortriptylin	5	0,39
Dibenzepin	Doxepin	5	0,39
Dibenzepin	Mianserin	5	0,39
Doxepin	Nortriptylin	5	0,39
Imipramin	Maprotilin	5	0,39
Maprotilin	Trimipramin	5	0,39
Amitriptylin	Desipramin*	4	0,31
Desipramin*	Trimipramin	4	0,31
Doxepin	Maprotilin	4	0,31
Mianserin	Nortriptylin	4	0,31
Mianserin	Trimipramin	4	0,31
Amitriptylin	Dibenzepin	3	0,23
Amitriptylinoxid	Clomipramin	3	0,23
Amitriptylinoxid	Nortriptylin	3	0,23
Dibenzepin	Maprotilin	3	0,23
Doxepin	Mianserin	3	0,23
Mirtazapin	Viloxazin*	3	0,23
Clomipramin	Imipramin	2	0,16
Mianserin	Mirtazapin	2	0,16
Amitriptylin	Mianserin	1	0,08
Amitriptylinoxid	Doxepin	1	0,08
Amitriptylinoxid	Maprotilin	1	0,08
Clomipramin	Mianserin	1	0,08
Dibenzepin	Imipramin	1	0,08
Doxepin	Viloxazin*	1	0,08
Imipramin	Nortriptylin	1	0,08
Summe		1277	100,00

*vom Markt genommen

Tabelle 21

zu Grafik 24 (Verordnungshäufigkeit von Dreierkombinationen)

Verordnungshäufigkeit von Dreierkombinationen TZA – TETZA 1995 bis 2008				
Pat.dreierkombi $\triangleq n = 21$				
Inhaltsstoff	Partner 1	Partner 2	N	%
Clomipramin	Doxepin	Mirtazapin	5	23,81
Doxepin	Mirtazapin	Trimipramin	4	19,05
Amitriptylin	Mirtazapin	Trimipramin	2	9,52
Amitriptylin	Clomipramin	Doxepin	1	4,76
Amitriptylin	Clomipramin	Mirtazapin	1	4,76
Amitriptylin	Doxepin	Mirtazapin	1	4,76
Amitriptylin	Imipramin	Mianserin	1	4,76
Amitriptylinoxid	Clomipramin	Nortriptylin	1	4,76
Amitriptylinoxid	Imipramin	Mianserin	1	4,76
Clomipramin	Dibenzepin	Doxepin	1	4,76
Dibenzepin	Doxepin	Mirtazapin	1	4,76
Doxepin	Mirtazapin	Nortriptylin	1	4,76
Imipramin	Maprotilin	Trimipramin	1	4,76
Maprotilin	Mirtazapin	Trimipramin	1	4,76
Summe			21	100,00

Tabelle 22

zu Grafik 25 (Häufigkeit nach Altersgruppe)

Häufigkeit nach Altersgruppen (Intervall 30) TZA – TETZA 1995 bis 2008				
ADalleTZA-TETZA $\triangleq n = 29236$				
Pat.alliTZA-TETZA $\triangleq n = 27849$				
Altersgruppe	N	%	N Pat.	% Pat.
31 bis 60 Jahre	16691	57,09	15908	57,12
61 bis 90 Jahre	8707	29,78	8238	29,58
01 bis 30 Jahre	3648	12,48	3521	12,64
91 bis 120 Jahre	124	0,42	122	0,44
n.n.	66	0,23	60	0,22
Summe	29236	100,00	27849	100,00

Tabelle 23

zu *Grafik 26* (Verordnungsverteilung nach Geschlecht)

Anzahl der Verordnungen - geschlechtsabhängig TZA – TETZA 1995 bis 2008				
ADalleTZA-TETZA \triangleq n = 29236				
Pat.alleTZA-TETZA \triangleq n = 27849				
Geschlecht	N	%	N Pat	% Pat
weiblich	17672	60,45	16796	60,31
männlich	11497	39,32	10991	39,47
n.n.	67	0,23	62	0,22
Summe	29236	100,00	27849	100,00

Tabelle 24

zu *Grafik 27* (TZA-TETZA Häufigkeit nach Diagnosegruppen)

Häufigkeit nach Diagnosegruppen TZA – TETZA 2000 bis 2008		
Pat.alleTZA-TETZA2000-2008 \triangleq n = 21316		
Diagnosegruppen	N Pat.	% Pat.
affektive Störungen	11272	52,88
neurotische Störungen	2.317	10,87
Sucht und suchtorganische Störungen	1.963	9,21
Erkrankungen aus dem schizogenen Formenkreis	1.940	9,10
organische Psychosen inklusive Demenz	3.641	17,08
sonstige psychiatrische Diagnosen	128	0,60
Krankheiten des Nervensystems und der Sinnesorgane	55	0,26
Summe	21316	100,00

Tabelle 25

zu Grafik 28 (SSRI-SSNRI-SNRI Häufigkeit der Verordnungen und Anzahl Patienten)

Vergleich der Häufigkeit der Verordnungen und Anzahl Patienten in % SSRI – SSNRI – SNRI 1995 bis 2008					
ADalle \triangleq n = 60360					
Pat.alle \triangleq n = 45135					
ADalle	60360		Verordnungen SSRI-SSNRI-SNRI	28794	47,70%
Pat.alle	45135		Patienten SSRI-SSNRI-SNRI	27918	56,82%

Tabelle 26

zu Grafik 29 (SSRI-SSNRI-SNRI Häufigkeit der Verordnungen und Anzahl Patienten)

Anzahl pro Patient SSRI – SSNRI – SNRI 1995 bis 2008		
Pat.alleSSRI-SSNRI-SNRI \triangleq n = 27918		
Medikamenten Anzahl	N Pat	% Pat
1	27131	97,18
2	780	2,79
3	7	0,03
Summe	27918	100,00

Tabelle 27

zu *Grafik 31 (SSRI-SSNRI-SNRI Häufigkeit nach Substanzen)*

Häufigkeit der Verordnungen nach Substanzen SSRI – SSNRI – SNRI 1995 bis 2008		
ADalleSSRI-SSNRI-SNRI \triangleq n = 28794		
Stoffbezeichnung	N	%
Citalopram	7988	27,74
Venlafaxin	5336	18,53
Escitalopram	5114	17,76
Paroxetin	3004	10,43
Sertralin	2744	9,53
Reboxetin	1683	5,84
Duloxetin	1495	5,19
Fluoxetin	1157	4,02
Fluvoxamin	273	0,95
Summe	28794	100,00

Tabelle 28

zu *Grafik 32 (SSRI-SSNRI-SNRI Zweierkombinationen)*

Zweierkombinationen SSRI – SSNRI – SNRI 1995 bis 2008			
ADzweierkombinationen \triangleq n = 780			
Inhaltsstoff	Partner	N	%
Escitalopram	Reboxetin	171	21,92
Citalopram	Reboxetin	167	21,41
Reboxetin	Sertralin	85	10,90
Reboxetin	Venlafaxin	69	8,85
Citalopram	Venlafaxin	54	6,92
Escitalopram	Venlafaxin	50	6,41
Duloxetin	Escitalopram	28	3,59
Paroxetin	Reboxetin	24	3,08
Sertralin	Venlafaxin	23	2,95

ADzweierkombinationen $\triangleq n = 780$			
Inhaltsstoff	Partner	N	%
Fluoxetin	Reboxetin	22	2,82
Duloxetin	Reboxetin	17	2,18
Duloxetin	Venlafaxin	13	1,67
Paroxetin	Venlafaxin	11	1,41
Citalopram	Duloxetin	9	1,15
Fluoxetin	Venlafaxin	7	0,90
Duloxetin	Sertralin	6	0,77
Citalopram	Sertralin	5	0,64
Citalopram	Escitalopram	4	0,51
Duloxetin	Paroxetin	3	0,38
Escitalopram	Paroxetin	3	0,38
Citalopram	Fluoxetin	2	0,26
Duloxetin	Fluoxetin	2	0,26
Escitalopram	Sertralin	2	0,26
Escitalopram	Fluoxetin	1	0,13
Escitalopram	Fluvoxamin	1	0,13
Fluvoxamin	Reboxetin	1	0,13
Fluvoxamin	Venlafaxin	1	0,13
Paroxetin	Sertralin	1	0,13
Anzahl der Patienten		780	100,00

Tabelle 29

zu Grafik 33 (SSRI-SSNRI-SNRI Dreierkombinationen)

Dreierkombinationen SSRI – SSNRI – SNRI 1995 bis 2008				
Pat.dreierkombi \triangleq n = 7				
Inhaltsstoff	Partner 1	Partner 2	N	%
Reboxetin	Sertralin	Venlafaxin	2	28,57
Duloxetin	Fluoxetin	Venlafaxin	1	14,29
Duloxetin	Reboxetin	Sertralin	1	14,29
Escitalopram	Paroxetin	Reboxetin	1	14,29
Escitalopram	Reboxetin	Venlafaxin	1	14,29
Fluoxetin	Reboxetin	Venlafaxin	1	14,29
Summe			7	100,00

Tabelle 30

zu Grafik 34 (SSRI-SSNRI-SNRI Häufigkeit nach Altersgruppen)

Häufigkeit nach Altersgruppen (Intervall 30) SSRI – SSNRI – SNRI 1995 bis 2008				
ADalleSSRI-SSNRI-SNRI \triangleq n = 28794 Pat.alleSSRI-SSNRI-SNRI \triangleq n = 27918				
Altersgruppe	N	%	N Pat	% Pat
31 bis 60 Jahre	16371	56,86	15874	56,86
61 bis 90 Jahre	7642	26,54	7361	26,37
01 bis 30 Jahre	4598	15,97	4505	16,14
91 bis 120 Jahre	140	0,49	136	0,49
n.n.	43	0,15	42	0,15
Summe	28794	100,00	27918	100,00

Tabelle 31

zu Grafik 35 (SSRI-SSNRI-SNRI Verordnungsverteilung nach Geschlecht)

Anzahl der Verordnungen – geschlechtsabhängig SSRI – SSNRI – SNRI 1995 bis 2008				
ADalleSSRI-SSNRI-SNRI \triangleq n = 28794 Pat.all SSRI-SSNRI-SNRI \triangleq n = 27918				
Geschlecht	N	%	N Pat	% Pat
weiblich	17470	60,67	16926	60,63
männlich	11271	39,14	10940	39,19
n.n.	53	0,19	52	0,18
	28794	100,00	27918	100,00

Tabelle 32

zu Grafik 36 (SSRI-SSNRI-SNRI Häufigkeit nach Diagnosegruppen)

Häufigkeit nach Diagnosegruppen SSRI – SSNRI – SNRI 2000 bis 2008		
Pat.all SSRI-SSNRI-SNRI 2000-2008 \triangleq n = 24266		
Diagnosegruppen	N Pat.	% Pat.
affektive Störungen	11847	48,82
neurotische Störungen	3137	12,93
Sucht und suchtorganische Störungen	3710	15,29
Erkrankungen aus dem schizogenen Formenkreis	2869	11,82
organische Psychosen inklusive Demenz	2433	10,03
sonstige psychiatrische Diagnosen	244	1,00
Krankheiten des Nervensystems und der Sinnesorgane	26	0,11
Summe	24266	100,00

Tabelle 33

zu Grafik 37 (Sonstige AD Häufigkeit der Verordnungen und Anzahl Patienten)

Vergleich der Häufigkeit der Verordnungen und Anzahl Patienten in % Sonstige AD 1995 bis 2008					
ADalle $\triangleq n = 60360$					
Pat.alle $\triangleq n = 45135$					
ADallesonstAD $\triangleq n = 2259$					
Pat.allesonstAD $\triangleq n = 2231$					
ADalle	60360		Verordnungen Sonstige AD	2259	3,74%
Pat.alle	45135		Patienten Sonstige AD	2231	4,54%

Tabelle 34

zu Grafik 38 (Sonstige AD Anzahl pro Patient)

Anzahl pro Patient Sonstige AD 1995 bis 2008		
Pat.allesonstAD $\triangleq n = 2231$		
Medikamenten Anzahl	N Pat	% Pat
1	2206	98,88
2	25	1,12
Summe	2231	100,00

Tabelle 35

zu Grafik 39 (Sonstige AD Häufigkeit nach Substanzen)

Häufigkeit der Verordnungen nach Substanzen Sonstige AD 1995 bis 2008		
ADallesonstAD $\triangleq n = 2259$		
Stoffbezeichnung	N	%
Opipramol	740	32,76
Tranylcypromin	469	20,76
Moclobemid	375	16,60
Trazodon	293	12,97
Nefazodon	193	8,54
Bupropion	183	8,10
Tryptophan	6	0,27
Summe	2259	100,00

Tabelle 36

zu Grafik 40 (Sonstige AD Zweierkombinationen)

Zweierkombinationen Sonstige AD 1995 bis 2008			
ADzweierkombi $\triangleq n = 25$			
Inhaltsstoff	Partner	N	%
Bupropion	Opipramol	7	28,00
Moclobemid	Trazodon	6	24,00
Moclobemid	Tranylcypromin	3	12,00
Opipramol	Tranylcypromin	3	12,00
Nefazodon	Opipramol	2	8,00
Opipramol	Trazodon	2	8,00
Moclobemid	Nefazodon	1	4,00
Nefazodon	Trazodon	1	4,00
Anzahl der Patienten		25	100

Tabelle 37

zu Grafik 41 (Sonstige AD Häufigkeit nach Altersgruppe)

Häufigkeit nach Altersgruppen (Intervall 30) Sonstige AD 1995 bis 2008				
ADallesonstAD $\triangleq n = 2259$ Pat.allesonstAD $\triangleq n = 2231$				
Altersgruppe	N	%	N Pat	% Pat
31 bis 60 Jahre	1411	62,46	1400	62,75
61 bis 90 Jahre	632	27,98	617	27,66
01 bis 30 Jahre	200	8,85	198	8,87
91 bis 120 Jahre	11	0,49	11	0,49
n.n.	5	0,22	5	0,22
Summe	2259	100,00	2231	100,00

Tabelle 38

zu Grafik 42 (Sonstige AD Verordnungsverteilung nach Geschlecht)

Anzahl der Verordnungen - geschlechtsabhängig Sonstige AD 1995 bis 2008				
ADallesonstAD $\triangleq n = 2259$ Pat.allesonstAD $\triangleq n = 2231$				
Geschlecht	N	%	N Pat	% Pat
weiblich	1450	64,19	1429	64,05
männlich	806	35,68	799	35,81
n.n.	3	0,13	3	0,14
Summe	2259	100,00	2231	100,00

Tabelle 39

zu Grafik 43 (Sonstige AD Häufigkeit nach Diagnosegruppe)

Häufigkeit nach Diagnosegruppen Sonstige AD 2000 bis 2008		
Pat.allesonstAD2000-2008 \triangleq n = 1699		
Diagnosegruppen	N Pat	% Pat
affektive Störungen	1082	63,68
neurotische Störungen	219	12,89
Sucht und suchtorganische Störungen	145	8,53
Erkrankungen aus dem schizogenen Formenkreis	91	5,36
organische Psychosen inklusive Demenz	150	8,83
sonstige psychiatrische Diagnosen	8	0,47
Krankheiten des Nervensystems und der Sinnesorgane	4	0,24
Summe	1699	100,00

7. DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich meinen Dank all denen aussprechen, die mir mein Studium und die Vollendung meiner Promotion ermöglichten.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Betreuer Herrn Dr. med. Markus Wittmann für die engagierte Betreuung und für die große Geduld, die er mir trotz seiner großen Belastung in der Klinik stets entgegenbrachte.

Herrn Professor Dr. Rainer Rupprecht, Leiter der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Regensburg, möchte ich danken für die Erlaubnis zur Durchführung der Arbeit in seiner Abteilung.

Desweiteren danke ich meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Dr. Ekkehard Haen, für die Überlassung der Promotions-Thematik.

Ganz besonders danke ich meiner Mutter, die mir das Studium ermöglichte.