

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie
der Universität Würzburg

Direktor: Prof. Dr. med. Jürgen Deckert

Einfluss von Multimorbidität und Niereninsuffizienz auf die Serumkonzentration von
Antidepressiva sowie Assoziation zum Therapieergebnis bei einem Patientenkollektiv
der Neurogerontopsychiatrischen Tagesklinik Würzburg

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Sibylle Reber

aus Weiden

Würzburg, Dezember 2022

Referent: PD Dr. med. Dipl.-Psych. Stefan Unterecker

Korreferentin: Prof. Dr. med. Nurcan Üçeyler MHBA

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 06.07.2023

Die Promovendin ist Ärztin

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Charakteristika und Therapiesettings der Altersdepression	1
1.2	Geriatrische Problemfelder und ihre Auswirkungen auf die Verstoffwechslung von Medikamenten	4
1.2.1	Veränderungen der Pharmakokinetik im Alter	4
1.2.2	Veränderungen der Pharmakodynamik im Alter	5
1.2.3	Multimorbidität	7
1.2.4	Niereninsuffizienz	10
1.3	Die psychopharmakologische Therapie der Altersdepression	11
1.3.1	Therapeutisches Drug Monitoring	13
1.3.2	Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI): Escitalopram und Sertralin	15
1.3.3	Selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI): Venlafaxin	16
1.3.4	α_2 -Adrenorezeptor-Antagonisten (NaSSa): Mirtazapin	18
1.4	Zielsetzung	19
1.5	Hypothesen	20
2	Material und Methoden	21
2.1	Patientenkollektiv der Neurogerontopsychiatrischen Tagesklinik Würzburg	21
2.2	Datenerhebung der Patientencharakteristika	21
2.3	Tagesdosis und Serumkonzentration der psychopharmakologischen Medikation	24
2.3.1	Anzahl, Tagesdosen und korrelierende Serumkonzentrationen.....	24
2.3.2	Dosiskorrigierte Serumkonzentration.....	25

2.4	Statistische Analyse	26
3	Deskriptive Analyse	29
3.1	Patientencharakteristika	29
3.1.1	Psychiatrische Hauptdiagnosen und Komorbiditäten	29
3.1.2	Somatische Komorbiditäten und Komedikation	31
3.1.3	Therapieergebnis	33
3.2	Tagesdosis, Serumkonzentrationen sowie dosiskorrigierte Serumkonzentrationen der Antidepressiva	34
3.2.1	Tagesdosis, Serumkonzentration und dosiskorrigierte Serumkonzentration der Antidepressiva sowie Kombinationstherapien der multimorbiden Subgruppe	40
3.2.2	Tagesdosen, Serumkonzentrationen sowie dosiskorrigierte Serumkonzentrationen der Antidepressiva bei verschiedenen Stadien der Niereninsuffizienz	42
4	Inferenzstatistik	44
4.1	Multimorbidität und dosiskorrigierte Serumkonzentration von Antidepressiva	44
4.1.1	Venlafaxin	44
4.1.1	Mirtazapin	45
4.2	Niereninsuffizienz und dosiskorrigierte Serumkonzentration von Antidepressiva	45
4.2.1	Escitalopram	45
4.2.2	Sertralin	45
4.2.3	Venlafaxin	46
4.2.4	Mirtazapin	49
4.3	Höhe der Serumkonzentration von Antidepressiva und Therapieergebnis	50
4.3.1	Escitalopram	50

4.3.2	Sertralin	50
4.3.3	Venlafaxin	50
4.3.4	ODM-Venlafaxin.....	50
4.3.5	Mirtazapin.....	50
5	Diskussion	51
5.1	Multimorbidität und dosiskorrigierte Serumkonzentration von Antidepressiva	51
5.2	Niereninsuffizienz und dosiskorrigierte Serumkonzentration von Antidepressiva	61
5.3	Höhe der dosiskorrigierten Serumkonzentration von Antidepressiva und Therapieergebnis	70
6	Limitationen	73
7	Zusammenfassung	75
8	Anhang.....	78
8.1	Patientencharakteristika	78
8.2	Tagesdosen und Serumkonzentrationen der Psychopharmaka im Kollektiv	86
8.3	Ergänzende Analysen	89
8.3.1	Psychosoziale Belastungsfaktoren im Alter	89
8.3.2	Somatische Multimorbidität und depressives Syndrom	91
8.3.3	Schwere des depressiven Syndroms und Therapieergebnis.....	93
8.3.4	Episodendauer der psychiatrischen Erkrankung.....	95

9	Literaturverzeichnis.....	97
10	Abkürzungsverzeichnis.....	107
11	Abbildungsverzeichnis.....	109
12	Tabellenverzeichnis.....	112
13	Bisherige Veröffentlichungen.....	114

In dieser Arbeit wird auf die gleichzeitige Verwendung der biologischen Geschlechtsformen männlich, weiblich und divers (m/w/d) verzichtet, um die Satzstruktur zugunsten einer besseren Lesbarkeit zu vereinfachen. Mit den genannten Personenbezeichnungen werden alle Geschlechter in gleichem Maße angesprochen.

1 Einleitung

1.1 Charakteristika und Therapiesettings der Altersdepression

Ein hoher Lebensstandard, die sich durch Forschung stetig verbessernde medizinische Versorgung sowie ein zunehmendes Gesundheitsbewusstsein der Bevölkerung bedingen, dass die Menschen in Industrienationen wie Deutschland immer älter werden (Kontis et al. 2017; Christensen et al. 2009).

Mit zunehmendem Alter steigt jedoch auch das Risiko für viele, vor allem chronische Leiden. Bei einer Vielzahl dieser Erkrankungen konnte bereits eine Reduktion der Mortalität und der Krankheitslast erreicht werden (Doblhammer et al. 2012). Eine Ausnahme bilden hierbei unter anderem psychiatrische Erkrankungen, insbesondere die Altersdepression (Karlsson et al. 2016; Defrancesco et al. 2018; Doblhammer et al. 2012). Depressive Symptome finden sich in einer Metaanalyse bei 37 % der älteren Patienten, welche selbstständig lebten, bei Personen in Pflegeheimen liegen die Zahlen sogar bei 50 % (Dafsari und Jessen 2018). Die Altersdepression oder auch „late life depression“ (LLD) wird in 2 Erscheinungsformen unterteilt. Die „early onset depression“ (EOD) entspricht hierbei einer rezidivierenden depressiven Episode, welche bereits in jüngerem Alter beginnt und im höheren Lebensalter erneut auftritt (Aziz und Steffens 2013). Als „late onset depression“ (LOD) bezeichnet man das erstmalige Auftreten einer depressiven Episode im höheren Lebensalter, ab 60-65 Jahren (Aziz und Steffens 2013). Diese Form ist assoziiert mit einem ungünstigeren Krankheitsverlauf durch ein erhöhtes Risiko der Chronifizierung, einer längeren Therapiedauer sowie einem erhöhten Risiko für eine dementielle Entwicklung (Eschweiler 2017; Alexopoulos et al. 1996; Laird et al. 2019).

Die Altersdepression geht hierbei häufiger mit somatischen Beschwerden einher als eine Depression im jüngeren Lebensalter (Defrancesco et al. 2018; Dafsari und Jessen 2018). Die depressiven Kernsymptome gedrückte Stimmung, Freudlosigkeit und Antriebsminderung werden oftmals nicht eigeninitiativ vom älteren Patienten

berichtet, die eigentliche Depression wird so durch die körperlichen Beschwerden „maskiert“ (Alexopoulos et al. 1989; Barry et al. 2012; Weber et al. 2013; Hegeman et al. 2012). Zudem besteht in der älteren Generation oft noch eine Tabuisierung psychiatrischer Erkrankungen. Folglich konsultiert nur ein Bruchteil der Patienten mit depressiver Symptomatik einen Arzt (Crossley und Rockett 2005; Economou et al. 2020).

Aufgrund dieser genannten Faktoren ist die geriatrische Depression unterdiagnostiziert und untertherapiert (Barry et al. 2012; Manning und Steffens 2018; Karlsson et al. 2016).

Die Schwere der Altersdepression und die Episodendauer der Erkrankung werden mit dem Erfolg der Behandlung assoziiert (Bramsfeld et al. 2001; Patten 2006; Alexopoulos et al. 1989). So zeigten Studien, dass eine lange Krankheitsperiode vor Therapiebeginn mit einem schlechteren Outcome assoziiert ist (Manning und Steffens 2018; Patten 2006). Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass eine korrekte und zeitnahe Diagnosestellung sowie optimale Therapie bei der Altersdepression von entscheidender Wichtigkeit sind, um eine Chronifizierung zu verhindern.

Die Entstehung einer geriatrischen Depression, ist wie die Depression im jüngeren Lebensalter das Ergebnis der Interaktion vieler Faktoren, welche im Vulnerabilitäts-Stress-Modell zusammengeführt werden (Goh und Agius 2010). Das Vulnerabilitäts-Stress-Modell beschreibt die Genese einer Depression jeder Altersstufe als ein Ergebnis der Wechselwirkung von biologischer Vulnerabilität und Stressoren (Goh und Agius 2010; Eikelmann et al. 1999). Als Stressoren werden bei der Entstehung der Depression im höheren Lebensalter psychosoziale Risikofaktoren gesehen (Chang et al. 2016).

Als wichtige Risikofaktoren für die Entstehung der Altersdepression können in der Literatur körperliche Einschränkungen sowie kognitiver Abbau identifiziert werden (Chang et al. 2016; Weyerer et al. 2008; Suresh Kumar et al. 2015). Das Altern ist oftmals durch chronische Erkrankungen gekennzeichnet, die mit einer durch

degenerative Veränderung und Sinneswahrnehmungsstörungen bedingten Verschlechterung der Mobilität sowie auch der Kognition einhergehen. Diese führt oftmals zu einer Einschränkung der Autonomie und einem Angewiesensein auf Hilfe (Aziz und Steffens 2013; Dafsari und Jessen 2018; Laird et al. 2019; Chang et al. 2016).

Zudem gelten der Verlust von Nahestehenden und die durch körperliche und kognitive Einschränkungen bedingte Reduktion der gesellschaftlichen Teilhabe und daraus resultierende Einsamkeit als psychosoziale Risikofaktoren für die Entstehung einer Altersdepression (Aziz und Steffens 2013; Suresh Kumar et al. 2015; Chang et al. 2016). Umgekehrt zeigt eine Arbeit, dass die soziale Einbindung älterer Frauen einen Protektivfaktor darstellt und das Risiko eine Altersdepression zu entwickeln, verringert (Chang et al. 2016). Ein niedriges Bildungsniveau und in diesem Zusammenhang vor allem das Thema der Altersarmut können zudem als psychosoziale Risikofaktoren für die Entstehung einer Altersdepression gesehen werden (Suresh Kumar et al. 2015; Aziz und Steffens 2013).

Das Vorhandensein psychosozialer Risikofaktoren wird in früheren Arbeiten bereits mit einer höheren Wahrscheinlichkeit der Chronifizierung sowie einem schwereren Verlauf der geriatrischen Depression assoziiert (Alexopoulos et al. 1989; Aziz und Steffens 2013).

Nach der Diagnosestellung einer depressiven Erkrankung beim geriatrischen Patienten ergibt sich die Frage des Therapiesettings. Die Fachdisziplin der Gerontopsychiatrie zeigt sich hier im Vergleich zu einer allgemeinen Erwachsenenpsychiatrie für geriatrische Patienten als besser geeignet (Godemann et al. 2009). Als zielführend werden vor allem die individuell auf die Restfähigkeiten des Patienten angepasste Therapiestrategie durch ein multiprofessionales Team sowie der korrekte Umgang mit den Schwierigkeiten einer psychopharmakologischen Einstellung eines geriatrischen Patienten angeführt (Godemann et al. 2009).

Die klassische stationär psychiatrische Therapie bietet hierbei eine stark konzentrierte Behandlung vor allem für schwer erkrankte Personen im abgeschlossenen Raum und außerhalb des normalen Umfeldes der Patienten (Nikendei et al. 2016).

Seit 1976 existiert zudem das Behandlungskonzept der gerontopsychiatrischen Tagesklinik in Deutschland, als eine Art „Schnittstelle zwischen ambulanter und stationärer Therapie“ (Eikermann et al. 1999). Dieses Behandlungssetting führt zu einer signifikanten Reduktion der depressiven Symptomatik und einer Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten (Bramesfeld et al. 2001; Nikendei et al. 2016). Seit 2014 gibt es zudem das bundesweit einzigartige Therapiemodell der Neurogerontopsychiatrischen Tagesklinik in Würzburg, das durch eine interdisziplinäre Zusammenarbeit von internistischer Geriatrie, Neurologie und Psychiatrie gekennzeichnet ist (<https://www.ukw.de/psychiatrie/tagesklinik/neurogerontopsychiatrische-tagesklinik/>).

1.2 Geriatrische Problemfelder und ihre Auswirkungen auf die Verstoffwechselung von Medikamenten

Das Altern eines Menschen geht mit physiologischen Veränderungen der Organfunktionen einher. So kommt es unter anderem zu einer Einschränkung der Leber- und Nierenfunktion, einer Verminderung der Gefäßelastizität sowie einer Zunahme des prozentualen Fettanteils im Körper bei gleichzeitiger Abnahme des Wasseranteils (Mangoni und Jackson 2004; Bowie und Slattum 2007).

Diese Veränderungen bedingen, dass sich auch die Verteilung und Verstoffwechselung von Medikamenten im Körper im Alter verändert (Klotz 2009).

1.2.1 Veränderungen der Pharmakokinetik im Alter

Unter den pharmakokinetischen Eigenschaften eines Medikamentes versteht man dessen spezifische Eigenheiten in Aufnahme, Verteilung sowie Ausscheidung aus dem Körper (Hiemke et al. 2018; Klotz 2009). Durch die physiologischen Veränderungen der Organfunktionen im Alter ergeben sich für die meisten Medikamente auch

pharmakokinetische Veränderungen. So kommt es durch die eingeschränkte Leberfunktion reduzierten First-Pass-Effekt zu einer erhöhten Bioverfügbarkeit von Medikamenten (Klotz 2009; Hiemke et al. 2018). Zum anderen sinkt die Wirksamkeit von Medikamenten, welche in der Leber erst aktiviert werden (Mangoni und Jackson 2004).

Ferner nimmt physiologisch auch die Nierenfunktion im Alter ab (Hiemke et al. 2018). Hierdurch bedingt verringert sich auch die Clearance sowohl von Schadstoffen wie auch von Medikamenten, es kommt zu einem Anstieg der Serumkonzentration von Medikamenten (Klotz 2009; Troy et al. 1994). Auch die Halbwertszeit von Medikamenten wird durch eine eingeschränkte Nierenfunktion verändert (Troy et al. 1994). Unter der Halbwertszeit von Medikamenten versteht man die Zeit, nach welcher noch die Hälfte der initial nach Aufnahme vorhandenen Serumkonzentration eines Medikamentes vorhanden ist beziehungsweise nach welcher die Hälfte des Stoffes abgebaut wurde (Hallare und Gerriets 2022). Hierbei zeigte sich, dass Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems, insbesondere arterielle Hypertonie, einen großen Risikofaktor für die Verschlechterung der Nierenfunktion darstellen (Klotz 2009). Mit zunehmendem Alter verlieren die Gefäße an Elastizität, weshalb sich häufig ein Bluthochdruck manifestiert (Mangoni und Jackson 2004).

Ferner steigt beim alternden Menschen auch der prozentuale Fettanteil des Körpers (Varma et al. 2010; Mangoni und Jackson 2004). Da viele Medikamente wasserlöslich sind, kann es zu einer erhöhten Serumkonzentration sowie einer verlängerten Halbwertszeit kommen (Varma et al. 2010). Außerdem sinkt der Wasseranteil, was wiederum die Serumkonzentration von Medikamenten erhöhen kann und daher eine engmaschige Dosiskontrolle erforderlich macht (Varma et al. 2010).

1.2.2 Veränderungen der Pharmakodynamik im Alter

Die Pharmakodynamik eines Medikamentes beschreibt dessen Wirkungsweise durch Rezeptor- oder Enzym-vermittelte Reaktionen (Mangoni und Jackson 2004; Hiemke et al. 2018). Aufgrund der genetisch bedingten großen interindividuellen Unterschiede

sind nur schwer Aussagen zu treffen, inwiefern Unterschiede in der Pharmakodynamik rein durch altersbedingte Veränderungen erklärbar sind (Mangoni und Jackson 2004; Bowie und Slattum 2007). Weiterhin erschwerend kommt hinzu, dass die Richtung der Veränderung einer Medikamentenkonzentration im Körper bei zunehmendem Alter nicht sicher geklärt ist (Mangoni und Jackson 2004). Es besteht aber die Tendenz dazu, dass bei älteren Patienten von einer erhöhten Sensitivität auf Medikamente ausgegangen wird (Mangoni und Jackson 2004; Bowie und Slattum 2007; Hiemke et al. 2018).

Ein Review konnte anhand den Ergebnissen mehrerer Arbeiten demonstrieren, dass ältere Patienten insbesondere auch sensibler auf Medikamente reagieren, die auf das zentrale Nervensystem wirken (Bowie und Slattum 2007). Dieses Ergebnis bedingt sich durch die im Alter physiologisch reduzierte Leistung des zentralen Nervensystems (Bowie und Slattum 2007; Aziz und Steffens 2013; Dafsari und Jessen 2018).

Ferner ist auch die Verstoffwechslung von Dopamin bei älteren Menschen verlangsamt (Varma et al. 2010; Bowie und Slattum 2007). Demnach sind geriatrische Patienten häufiger von einem medikamenten-induzierten Parkinson-Syndrom betroffen (Varma et al. 2010). Außerdem reagieren geriatrische Patienten empfindlicher auf Medikamente, die auf das GABAerge System wirken, da dieses mit zunehmendem Alter sensibler wird (Varma et al. 2010). Daher muss insbesondere auf medikamentös induzierte Nebenwirkungen, wie eine Minderung der Vigilanz und daraus resultierende Stürze geachtet werden (Bowie und Slattum 2007; Mangoni und Jackson 2004; Dafsari und Jessen 2018). Ferner zeigen sich beim geriatrischen Patienten gehäuft teils lebensgefährliche Zustände wie das anticholinerge Syndrom als unerwünschte Medikamentenwirkung durch die im Alter verminderte Aktivität des cholinergen Systems (Varma et al. 2010).

Zudem zeigt sich bei geriatrischen Patienten eine erhöhte Sensitivität für Vitamin-K-Antagonisten, wobei der genaue Mechanismus dahinter noch ungeklärt ist (Bowie und Slattum 2007; Mangoni und Jackson 2004). Beim Herz-Kreislauf-Systems kann mit steigendem Alter eine verminderte Aktivität der β -adrenergen Rezeptoren

nachgewiesen werden - bedingt durch Veränderungen auf Rezeptorebene (Mangoni und Jackson 2004; Bowie und Slattum 2007;).

1.2.3 Multimorbidität

Mit zunehmendem Alter steigt, mitunter auch bedingt durch die physiologischen Veränderungen des Körpers, das Risiko für die Entwicklung von chronischen Erkrankungen (Doblhammer et al. 2012; Hafezparast et al. 2021). Die Multimorbidität, also das gleichzeitige Bestehen mehrerer Erkrankungen, stellt ein typisches geriatrisches Problemfeld dar (Masnoon et al. 2017). Hierbei handelt es sich um eine komplexe Thematik, beginnend bereits bei der Definition. Es findet sich in der Literatur keine einheitliche Definition von Multimorbidität. Das liegt zum einen an unterschiedlichen Studiensettings und Populationen, durch welche keine Generalisierbarkeit gewonnen werden kann (Forman et al. 2018). Zum anderen verwenden die bisher existierenden Studien verschiedene Einschlusskriterien hinsichtlich der Komorbiditäten sowie auch der Patienten (Forman et al. 2018; Hafezparast et al. 2021). Das parallele Vorhandensein von mindestens fünf somatischen Erkrankungen, unabhängig von einem möglicherweise gleichen Pathomechanismus und ohne besonderen Fokus auf eine Erkrankungsgruppe, wird in der Berliner Altersstudie (Lindenberger et al. 2010) als Multimorbidität definiert. Hierbei handelt es sich um eine Kohortenstudie, welche multidisziplinär verschiedenste Faktoren des Alterungsprozesses betrachtet. Diese Arbeit wurde zunächst als Querschnittstudie 1990 begonnen und anschließend als Längsschnittstudie von 1995-1997 weitergeführt. Zur weiteren Evaluation wurde auch eine Folgestudie durchgeführt, um Prozesse des pathologischen Alterns aufzudecken (Bertram et al. 2014). Eckerblad et al (2015) definieren in ihrer Querschnittsstudie Multimorbidität als ein paralleles Vorhandensein von mindestens 2 Erkrankungen, wobei diese mindestens 6 Monate lang durchgehend bestehen müssen. Auch im Review von Forman et al. (2018) wird ab 2 zeitgleich über mehrere Monate bestehenden Erkrankungen von einer Mehrfacherkrankung gesprochen. Ein Review von Willadsen et al. (2016) zeigte, dass in 61 Arbeiten ebenfalls das parallele Bestehen

von 2 Erkrankungen als Multimorbidität bezeichnet wurde. Allerdings wurden hierbei sowohl Risikofaktoren wie auch Krankheitssymptome mit in die Auswertung einbezogen.

Hinsichtlich der Komorbiditäten unterscheiden Forman et al in ihrem Review zwei Untergruppen: „Konkordante“ Erkrankungen, welchen ein gemeinsamer Pathomechanismus zugrunde liegt, und „diskonkordante“ Erkrankungen, welche unabhängig voneinander nebeneinander bestehen. Vor allem die „diskonkordanten“ Erkrankungen stellen eine Herausforderung dar, da deren Behandlung oftmals komplex ist und durch mehrere Spezialisten erfolgen muss. In diesem Review zeigte sich, dass mehr als 80 % der über 80-Jährigen unter mehr als 2 chronischen Erkrankungen leiden. Hierbei werden insbesondere die Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen als Grunderkrankung betrachtet. Diese Arbeit zeigt auch auf, dass die Problematik der Definition der Multimorbidität vor allem darin begründet liegt, dass Erkrankungen nur selten allein betrachtet werden können, da sie sich gegenseitig begünstigen. So steigt bei kardiovaskulären Erkrankungen durch inflammatorische Prozesse ebenfalls das Risiko für Patienten, Diabetes mellitus oder eine Depression zu entwickeln. Dieser bidirektionale Zusammenhang konnte auch bereits in mehreren anderen Arbeiten erkannt werden (Lang und Borgwardt 2013; Fiedorowicz 2014; Raič 2017). Kardiovaskuläre Erkrankungen gehören hierbei zu den häufigsten Erkrankungen des höheren Lebensalters und stellen wiederum Risikofaktoren für die Entwicklung weitere Erkrankungen dar (Lindenberger et al. 2010; Forman et al. 2018).

Die Altersdepression zeigt sich oftmals durch somatische Beschwerden wie unter anderem Schlafstörungen und Schwindel „maskiert“ (Alexopoulos et al. 1989; Dafsari und Jessen 2018). Häufig wird nur symptomlindernde Medikation verordnet (Kok 2013; Frost et al. 2019; Dafsari und Jessen 2018). Eine Arbeit von Karlsson et al. (2016) zeigt, dass in einem Kollektiv weniger als ein Drittel der geriatrischen Patienten mit Depression eine Psychotherapie oder Antidepressiva erhielten, wohingegen fast die Hälfte dieser Patienten eine medikamentöse Therapie mit Anxiolytika oder Hypnotika bekam, wodurch auch die Rate an Komplikationen, wie zum Beispiel Stürzen, stieg.

Hierbei wird ein weiteres geriatrisches Problemfeld thematisiert – die Polypharmazie. Durch diese erhöht sich das Risiko für Komplikationen durch Medikamenteninteraktionen um ein Vielfaches (Scherf-Clavel et al. 2020b; Masnoon et al. 2017).

Auch für die Polypharmazie findet sich in der Literatur keine einheitliche Definition, wobei sich in einem Review zeigt, dass etwas unter die Hälfte der analysierten Arbeiten ab einer Medikamentenanzahl von fünf von einer Polypharmazie sprechen (Masnoon et al. 2017).

So wie sich bei der Multimorbidität die Erkrankungen untereinander beeinflussen können, so kommt es bei der Polypharmazie zu einer Interaktion zwischen den Medikamenten (Scherf-Clavel et al. 2020b; Hefner et al. 2015; Wenzel-Seifert et al. 2014). Hierbei werden Interaktionen auf pharmakokinetischer Ebene von Interaktionen auf pharmakodynamischer Ebene unterschieden (Hefner et al. 2015). Eine große Rolle spielt bei den pharmakokinetischen Interaktionen das Cytochrom-P450-System (Hefner et al. 2015). Hierbei handelt es sich um Proteine, welche notwendig für den Zellaufbau, sowie den Abbau von Medikamenten sind (Manikandan und Nagini 2018). Es existieren verschiedene Untergruppen des Cytochrom-P450-Systems, deren Grundaktivität genetisch bedingt ist (Hiemke et al. 2018). Unabhängig von Alter, Geschlecht, Grunderkrankungen und Komedikation werden in der Pharmakogenetik Menschen unter anderem an der Geschwindigkeit der Verstoffwechslung unterschieden. Menschen, die Medikamente langsam verstoffwechseln werden als „poor metabolizer“ bezeichnet, Menschen, bei welchen sich Medikamente schnell abbauen, werden als „rapid metabolizer“ bis hin zu „ultra rapid metabolizer“ bezeichnet (Hiemke et al. 2018). Die wichtigsten Mechanismen von pharmakokinetischen Medikamenteninteraktionen stellen die Induktion beziehungsweise Inhibition dieser Proteine durch Medikamente dar (Hefner et al. 2015). Mit steigendem Alter sinkt zudem die Aktivität des Cytochrom-P450-Systems, was die Verstoffwechslung der Medikamente zusätzlich verändert (Kinirons und O'Mahony 2004). Daher führen bei multimorbiden, geriatrischen Patienten sowohl die

Interaktionen der Medikamente, wie auch die altersbedingten Veränderungen in der Stoffwechselung zu unerwünschten Nebenwirkungen und machen diese Patienten zu einem sehr vulnerablen Kollektiv (Hefner et al. 2015).

Psychopharmakologisch besteht insbesondere bei einer Medikation mit Lithium, einer zur Stimmungsstabilisierung eingesetzten Substanz, eine hohe Gefahr der lebensgefährlichen Intoxikation durch Medikamenteninteraktionen (Wilting et al. 2005). Die Lithiumkonzentration steigt bei gleichzeitiger Einnahme von Diuretika, sowie auch nicht-steroidalen Antiphlogistika und Antibiotika (Wilting et al. 2005; Sun et al. 2018; Scherf-Clavel et al. 2020b). Auch für Citalopram zeigen sich durch Medikamenteninteraktionen erhöhte Serumkonzentrationen (Wenzel-Seifert et al. 2014).

Trotz der weiten Verbreitung der Multimorbidität und folglich auch der Polypharmazie bei geriatrischen Patienten sind nach derzeitigem Forschungsstand nur eingeschränkt gültige Aussagen über ihre Definition sowie die Auswirkungen auf die Medikation und auch das Outcome von parallel bestehenden Krankheiten zu machen (Hafezparast et al. 2021; Masnoon et al. 2017; Kratz und Diefenbacher 2019). Bedingt durch die Fragilität der Patienten, mangelt es vor allem an longitudinalen Studiendesigns (Forman et al. 2018). Letztendlich ist auch festzuhalten, dass es bisher keine Studien gibt, welche sich mit dem Zusammenhang zwischen Multimorbidität und Höhe der Serumkonzentrationen von Antidepressiva bei geriatrischen Patienten befassen.

1.2.4 Niereninsuffizienz

Die pathologisch veränderte Nierenfunktion im Sinne einer manifesten Niereninsuffizienz stellt mit den kardiovaskulären Erkrankungen und der Stoffwechselerkrankung Diabetes mellitus die häufigste Erkrankung im höheren Lebensalter dar (Willadsen et al. 2016; Lindenberger et al. 2010). Für alle diese Erkrankungen konnte ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Depression erkannt werden (Fiedorowicz 2014; Fischer et al. 2019; Dong et al. 2012; Féki et al. 2019; Nagler et al. 2012; Lang und Borgwardt 2013).

Die antidepressive Medikation niereninsuffizienter Patienten birgt gewisse Schwierigkeiten. Durch eine eingeschränkte Nierenfunktion und zudem häufig parallel bestehende Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems kann es zu einer Akkumulation der Abbauprodukte von Antidepressiva mit konsekutiver Erhöhung der Serumkonzentration bis hin zu Intoxikationen kommen (Shi und Klotz 2011). Mehrere Arbeiten bestätigen dies unter anderem auch für Venlafaxin, seinen aktiven Metaboliten O-Desmethyl-Venlafaxin, Sertralin und Citalopram (Wenzel-Seifert et al. 2014; Troy et al. 1994; Loboz und Shenfield 2005; Sun et al. 2018).

Entgegen dieser Ergebnisse zeigt die Arbeit von Dev et al. (2014) für ein Kollektiv von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz für die Antidepressiva Paroxetin, Mirtazapin und Venlafaxin, dass diejenigen, welche eine höhere Dosis erhielten, eine geringere Mortalität zeigten.

Hierbei ist anzumerken, dass natürlich auch Medikamenteninteraktionen sowie Komorbiditäten die Verstoffwechslung von Antidepressiva zusätzlich zur eingeschränkten Nierenfunktion verändern (Klotz 2009). So können Multimorbidität, damit einhergehend Polypharmazie, medikamentöse Interaktionen sowie Niereninsuffizienz nicht gänzlich getrennt voneinander betrachtet werden und gehören zusammen zu den Problemfeldern geriatrischer Patienten (Scherf-Clavel et al. 2020b; Hefner et al. 2015; Wilting et al. 2005).

1.3 Die psychopharmakologische Therapie der Altersdepression

Ein Mangel an Monoaminen, welche zu den Neurotransmittern gehören, konnte auf molekularer Ebene bereits vor mehreren Jahrzehnten als eine der Ursachen für die Entwicklung einer Depression erkannt werden (Westenberg 1999; Yohn et al. 2017; Delgado 2000). Der Monoamin-Hypothese entsprechend besteht der Wirkmechanismus vieler gängiger Antidepressiva in der Konzentrationserhöhung von Monoaminen wie Serotonin (5-Hydroxytryptamin; 5-HT), Noradrenalin, sowie Dopamin (Delgado und Moreno 2000; Yohn et al. 2017).

Allerdings weisen einige Medikamentengruppen schwerwiegende Nebenwirkungen auf, welche sie gerade für ein vulnerables Kollektiv wie geriatrische Patienten, trotz guter Effizienz schwer einsetzbar machen (Lackamp et al. 2016; Feighner 1999; Roose und Suthers 1998). So können trizyklische Antidepressiva durch Interaktion mit histaminergen-, α -1-Adreno- sowie Cholinergen-Rezeptoren unter anderem zu Mundtrockenheit, Gewichtszunahme, Schwindel sowie einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bis hin zum plötzlichen Herztod führen (Roose und Suthers 1998; Pruckner und Holthoff-Detto 2017; Feighner 1999).

Die medikamentöse Depressionsbehandlung bei älteren Patienten zeichnet sich oftmals durch eine geringere Wirksamkeit als bei jüngeren Menschen, eine längere Zeit bis zum Einsetzen der antidepressiven Wirkung sowie eine häufig zur Remission notwendige Kombinationstherapie aus (Kok 2013). Für geriatrische Patienten mit bereits diagnostizierter Demenz kann ferner nur ein schwach positiver Effekt einer antidepressiven Therapie erkannt werden, wobei hier vor allem die unerwünschten Nebenwirkungen der Therapeutika für ein negatives Ergebnis sorgen (Dudas et al. 2018).

Dennoch gilt in der Literatur die These, dass eine antidepressive Therapie bei älteren Patienten durchaus zur Remission führen und veranlasst werden sollte (Mottram P, Wilson K, Strobl J; Kok 2013; Hsu et al. 2022; Pruckner und Holthoff-Detto 2017).

Durch eine adäquate medikamentöse Behandlung der Altersdepression wird das Allgemeinbefinden der Patienten verbessert und die Krankheitslast verringert, was insgesamt zu einer höheren Lebensqualität führt (Staab und Evans 2000). In dem Review von Kok (2013) zeigte sich sogar, dass geriatrische Patienten dieselben Tagesdosen zum antidepressiven Effekt benötigten wie jüngere Patienten.

Bisher fehlen allerdings vor allem Studien zur Langzeitwirkung von Antidepressiva und dem langfristigen Therapieerfolg, weshalb dieser in der Literatur noch diskutiert wird (Parikh 2000; Holland und Bhogle 2013).

Als besonders gut geeignet für die medikamentöse Behandlung der Altersdepression gelten Antidepressiva aus den Gruppen der Selektiven-Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), der Selektiven-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI) sowie der α_2 -Adrenorezeptor-Antagonisten (NaSSa) (Davis und Wilde 1996; Holland und Bhogle 2013; Staab und Evans 2000; Pruckner und Holthoff-Detto 2017).

Bei der therapierefraktären Depression im Alter kommen wie bei der Depression im jüngeren Lebensalter auch Antipsychotika zum Einsatz, allerdings nur mit strenger Indikationsstellung (Zhou et al. 2015; Alexopoulos et al. 2004; Hálfðánarson et al. 2017). Auch Stimmungsstabilisatoren wie Lithium finden ihren Einsatz in der therapierefraktären Altersdepression.

1.3.1 Therapeutisches Drug Monitoring

Beim therapeutischen Drug Monitoring (TDM) eines Medikamentes wird die Konzentration dessen im Blut des Patienten gemessen und interpretiert, um die Dosis des zu verabreichenden Medikamentes dementsprechend anzupassen (Hiemke et al. 2018; Kang und Lee 2009). Dies geschieht zu Beginn einer medikamentösen Therapie sowie im Verlauf in festgelegten Zeitabständen, ebenso bei Auftreten von unerwünschten Effekten sowie beim Ausbleiben eines therapeutischen Erfolges vor Änderung der Tagesdosis (Kang und Lee 2009). Die Messungen erfolgen im Steady-State eines Medikamentes. Dieser bezeichnet den Zeitpunkt, zu welchem genauso viel eines Medikamentes ausgeschieden wie aufgenommen wird, was üblicherweise nach 4-6 Halbwertszeiten erreicht wird (Hiemke et al. 2018). Aufgrund der tageszeitlichen Schwankungen der Serumkonzentration wurde der Zeitpunkt unmittelbar vor der nächsten Einnahme des Medikamentes als am besten praktikabel gewählt (Hiemke et al. 2018). Das therapeutische Drug Monitoring stellt eine unerlässliche Hilfe zur Therapieeinstellung bei Patienten dar, welche zu Veränderungen in Pharmakokinetik und -dynamik neigen, wie unter anderen auch geriatrische Patienten (Hiemke et al. 2018; Unterecker et al. 2013). Zudem macht das TDM vor allem bei Medikamenten Sinn, welche eine geringe therapeutische Breite sowie bei Überdosierung deutliche

unerwünschte Nebenwirkungen bis hin zur Vergiftung aufweisen, da bei erhöhter Serumkonzentration auch eine erhöhte Konzentration des Wirkstoffes im Nervensystem besteht (Kang und Lee 2009; Hansen et al. 2017). Das Monitoring der Medikamentenkonzentration im Blut des Patienten hat eine individualisierte, optimal auf den Patienten eingestellte Behandlung zum Zweck (Kang und Lee 2009; Hiemke et al. 2018). Als Ziel wird in den meisten Fällen eine Medikamentenkonzentration innerhalb des therapeutischen Bereichs angestrebt, in welchem die höchste Wirksamkeit eines Medikaments bei gleichzeitig minimalen Nebenwirkungen besteht (Hiemke et al. 2018). Im Bereich der Psychopharmakologie existiert für jedes Antidepressivum ein therapeutischer Bereich, unterhalb dessen ein Therapieeffekt unwahrscheinlich ist und oberhalb welchen es zu unerwünschten Nebenwirkungen bis hin zu Intoxikationen kommen kann (Hiemke et al. 2018; Kratz und Diefenbacher 2019).

Die Serumkonzentration von Antidepressiva hängt dabei nicht nur von der Tagesdosis des Medikamentes ab, sondern von einer Vielzahl an Faktoren, wie zum Beispiel Alter, Geschlecht, Genetik sowie Komorbiditäten, Komedikationen und Medikamenten-Interaktionen (Unterecker et al. 2013; Wenzel-Seifert et al. 2014; Reis et al. 2009; Waade et al. 2012; Hiemke et al. 2018). Die meisten Antidepressiva weisen eine lineare Kinetik auf, bei Erhöhung der Tagesdosis steigt also die Serumkonzentration in gleichem Maße (Hiemke et al. 2018). Die genannten Faktoren sorgen für Störungen der eigentlich linearen Beziehung zwischen der verabreichten Dosis eines Medikamentes und der Serumkonzentration im Blut des Patienten (Hiemke et al. 2018; Haen et al. 2008).

Trotz all der genannten pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Veränderungen beim alten Menschen, existieren keine gesonderten therapeutischen Bereiche der Antidepressiva für geriatrische Patienten. Es besteht aber die eindeutige Empfehlung zur Durchführung des TDM in der Consensus-Leitlinie (Hiemke et al. 2018). Hierbei zeigt die Querschnittstudie von Hermann et al. (2015) konträr zu dieser Empfehlung, dass gerade bei Patienten über 60 Jahre seltener ein therapeutisches

Drug Monitoring bei der Behandlung mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern im Therapieverlauf stattfindet als bei jüngeren Patienten. Bei geriatrischen Patienten können sich erhöhte Serumkonzentrationen, teils im supratherapeutischen Bereich entwickeln, was das Risiko für unerwünschte Nebenwirkungen und dadurch bedingt verringerte Therapieadhärenz erhöht (Tveit et al. 2020; Waade et al. 2012; Hermann et al. 2015; Sun et al. 2018; Troy et al. 1994; Hansen et al. 2017). Daher gilt in der antidepressiven Behandlung geriatrischer Patienten der Leitsatz „start low, go slow“ (Dafsari und Jessen 2018).

1.3.2 Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI): Escitalopram und Sertralin

Als am geeignetsten für ältere Patienten und derzeit auch am häufigsten verordnet gelten Antidepressiva der Gruppe der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) (Kok 2013; Pruckner und Holthoff-Detto 2017). Dies liegt zu einem großen Teil an der guten Verträglichkeit dieser Medikamentengruppe (Bondareff 2000; Lackamp et al. 2016). Gerade der Wirkstoff Escitalopram zeigt auch nur wenig Interaktionspotential mit anderen Medikamenten (Reis et al. 2007). Allerdings zeigen die Substanzen Paroxetin und Fluoxetin ein sehr hohes Interaktionspotential und werden deshalb bei geriatrischen Patienten mit einer hohen Anzahl an Komedikationen eher zurückhaltend eingesetzt (Dafsari und Jessen 2018). Die Verstoffwechslung der SSRI erfolgt hauptsächlich über das Cytochrom-P450-System der Leber, weshalb genetisch bedingt große individuelle Unterschiede bei der Höhe der Serumkonzentrationen bestehen können (Hiemke und Härtter 2000). Der therapeutische Bereich von Escitalopram liegt zwischen 50 und 110 ng/ml, bei Sertralin zwischen 10 und 150 ng/ml (Hiemke et al. 2018). Sertralin und Escitalopram zeigen dabei eine lineare Kinetik. Bei steigender Dosis ist mit einer höheren Serumkonzentration, einer Verstärkung der Wirkung und auch der unerwünschten Nebenwirkungen zu rechnen (Hiemke und Härtter 2000).

Für die Gruppe der Selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer zeigten einige Arbeiten, dass sich mit zunehmendem Alter die Serumkonzentrationen erhöht (Reis et

al. 2007; Unterecker et al. 2013). Ein Review von Muijsers et al. (2002) konnte hingegen für Sertralin zeigen, dass keine Dosisanpassungen bei älteren Patienten notwendig waren und dass diese auch nicht mehr unerwünschte Nebenwirkungen hatten als ein jüngeres Kollektiv.

1.3.3 Selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI): Venlafaxin

Des Weiteren stellt die Gruppe der Selektiven Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI), zu denen auch Venlafaxin zählt, eine suffiziente Option in der medikamentösen Behandlung der Altersdepression dar (Staab und Evans 2000). Diese Medikamentengruppe blockiert sowohl die Wiederaufnahme von Serotonin als auch von Noradrenalin (Hansen et al. 2017). Ferner zeigt sich auch eine geringe Inhibition der Dopaminwiederaufnahme (Ellingrod und Perry 1994). Bei höheren Dosen erfolgt vor allem eine Bindung an die noradrenergen Rezeptoren, bei niedrigeren Dosen eine Bindung an die serotonergen Rezeptoren (Shelton 2019). Dadurch lassen sich auch die Nebenwirkungen erklären, welche bei niedrigen Dosen vor allem in Übelkeit und Schwindel, bei höheren Dosen auch aus einer Erhöhung des Blutdruckes bestehen (Shelton 2019).

Venlafaxin hat kein Interaktionspotential, was es gerade bei einer höheren Anzahl an Komedikationen, wie es bei geriatrischen Patienten oft der Fall ist, gut geeignet macht (Staab und Evans 2000; Shelton 2019). Der Review von Stabb und Evans (2000) zeigt, dass sich Venlafaxin zudem gut zur Therapie von Komorbiditäten wie neuropathischen Schmerzen eignet.

Die Verstoffwechslung von Venlafaxin findet zunächst in der Leber über das Cytochrom-P450-System statt, durch welches der aktive Metabolit O-Desmethyl-Venlafaxin (OD-Venlafaxin) entsteht. Daher zeigt die Serumkonzentration von O-Desmethyl-Venlafaxin oftmals unabhängig von der Dosis große individuelle Unterschiede, entsprechend der genetischen Beschaffenheit und Variabilität des Cytochrom-P450-Systems (Shelton 2019; Hiemke et al. 2018). Die Ausscheidung erfolgt

dann überwiegend über die Nieren (Hansen et al. 2017; Ellingrod und Perry 1994). Die Summenserumkonzentration von Venlafaxin und seinem Metaboliten O-Desmethyl-Venlafaxin (OD-Venlafaxin) sollte in einem Bereich von 100-400 ng/ml liegen (Hiemke et al. 2018). Venlafaxin und sein aktiver Metabolit zeigen mit steigender Dosis eine erhöhte antidepressive Wirkung (Shelton 2019). Donatis et al (2021) zeigen in ihrer Arbeit mit naturalistischem Studiendesign zudem, dass die beste antidepressive Wirkung bei einer Serumkonzentration von OD-Venlafaxin im oberen Teil des therapeutischen Bereichs besteht und bei noch höheren Dosen die antidepressive Wirkung wieder abnimmt. In dieser Arbeit wurden die Serumkonzentrationen von Venlafaxin und seinem aktiven Metaboliten von 52 ambulant betreuten älteren Patienten über einen Zeitraum von 3 Monaten beobachtet und anhand des „Hamilton Depression Score“ eine Korrelation der Höhe der Serumkonzentration von Venlafaxin und seinem Metaboliten und der Depressivität der Patienten hergestellt.

In einer Arbeit von Scherf-Clavel et al. (2020a) zeigen sich sogar für Serumkonzentrationen oberhalb des therapeutischen Bereichs die besten Ergebnisse, wobei hier bei den älteren Patienten wiederum eine Verlängerung der QT-Zeit beobachtet wurde.

Einige Arbeiten zeigen hierbei, dass ein höheres Alter unter anderem bedingt durch die physiologisch verringerte Nierenfunktion statistisch signifikant mit einer erhöhten Serumkonzentration von Venlafaxin und des aktiven Metaboliten von Venlafaxin zusammenhängt (Sigurdsson et al. 2015; Hansen et al. 2017; Paulzen et al. 2018; Unterecker et al. 2013). Troy et al. (1994) untersuchten in ihrer Arbeit die Konzentration von Venlafaxin und seinem Metaboliten OD-Venlafaxin explizit bei einem Patientenkollektiv mit eingeschränkter Nierenfunktion bis hin zur dialysepflichtigen Niereninsuffizienz und konnten zeigen, dass sich die Ausscheidung von Venlafaxin und seinem aktiven Metaboliten bei zunehmender Einschränkung der Nierenfunktion erheblich verringert, was eine Dosisanpassung erforderlich macht. Bei einer Einschränkung der Leberfunktion musste hingegen keine Anpassung der Dosis erfolgen (Staab und Evans 2000).

1.3.4 α_2 -Adrenorezeptor-Antagonisten (NaSSa): Mirtazapin

Mirtazapin als ein Vertreter der α_2 -Adrenorezeptor-Antagonisten wurde bereits vor mehreren Jahren als ein für die Behandlung der Altersdepression gut geeignetes Antidepressivum erkannt (Staab und Evans 2000). Dieses Medikament gehört strukturell zu den sogenannten Tetrazyklika (Davis und Wilde 1996). Diese Medikamentengruppe zeichnet sich durch eine Hemmung der α_2 -Adrenorezeptoren sowie der 5-HT₂ und 5-HT₃ (5-Hydroxytryptamin-) Rezeptoren aus, weshalb sie auch unter der Abkürzung „NaSSA“ bekannt sind (Davis und Wilde 1996; Timmer et al. 2000). Durch die Blockade der genannten Rezeptoren erhöht sich die Konzentration von Serotonin sowie auch von Noradrenalin, was den antidepressiven Effekt erklärt (Davis und Wilde 1996). Es handelt sich hierbei um ein Medikament mit nur wenigen Nebenwirkungen, welches sich ebenfalls gut für die Behandlung einer parallel bestehenden Demenz sowie Schlafstörung eignet (Davis und Wilde 1996; Holland und Bhogle 2013). Auch zeigt eine Arbeit von Waring et al. (2007), dass selbst bei Überdosierungen nur milde Symptome auftreten. Der therapeutische Bereich von Mirtazapin liegt nach Empfehlung der Consensus-Leitlinie im Bereich von 30-80 ng/ml. Die empfohlenen Tagesdosen bewegen sich zwischen 15 mg und 75 mg/Tag (Davis und Wilde 1996). Die Aufnahme des Wirkstoffes erfolgt über das gastrointestinale System und erreicht bereits nach etwa 2 Stunden die maximale Konzentration (Timmer et al. 2000). Mirtazapin wird zum größten Teil über die Leber über das Cytochrom-P450-System metabolisiert (Davis und Wilde 1996; Anttila und Leinonen 2001). Sowohl bei Unterecker et al. (2013) als auch bei Reis et al. (2009) treten bei älteren Patienten sowie bei Personen weiblichen Geschlechtes signifikant höhere Serumkonzentrationen von Mirtazapin auf. Bei beiden Arbeiten handelt es sich um eine Querschnittsstudie unter naturalistischen Bedingungen, die Komorbiditäten und Komedikation der Patienten wurden demnach berücksichtigt.

Da Mirtazapin über die Leber und die Nieren verstoffwechselt beziehungsweise ausgeschieden wird, kann eine Einschränkung der Leber- und Nierenfunktion zu einer Erhöhung der Serumkonzentration sowie einer reduzierten Clearance führen (Timmer et al. 2000; Anttila und Leinonen 2001; Davis und Wilde 1996). Bei Einschränkungen

der Leber- oder Nierenfunktionen sowie bei älteren Patienten werden daher Dosisanpassungen empfohlen (Davis und Wilde 1996; Reis et al. 2009).

1.4 Zielsetzung

Die medikamentöse Therapie der Altersdepression stellt schon alleine auf Grund der physiologisch bestehenden Veränderungen im Körper des alternden Menschen eine Herausforderung dar (Shi und Klotz 2011). Zusätzlich erschwert sich diese durch parallel bestehende Komorbiditäten, Komedikationen und medikamentöse Interaktionen (Forman et al. 2018; Kratz und Diefenbacher 2019). Die Medikamentengruppe der Antidepressiva zeigt zudem auch ohne eine bestehende Einschränkung von Organfunktionen diverse medikamentöse Interaktionen (Donatis et al. 2021; Hiemke et al. 2018).

Obgleich frühere Arbeiten zu demselben Ergebnis kamen, dass für Antidepressiva eine Dosisanpassung bei geriatrischen Patienten erfolgen sollte, gibt es bisher keine gesonderten therapeutischen Bereiche sowie keine gesonderten Dosierungsschemata für diese vulnerable Patientengruppe (Hiemke et al. 2018; Reis et al. 2009; Unterecker et al. 2013). Bei Nachlässigkeit in der Überwachung dieser Patienten kann es aber zu schweren unerwünschten Nebenwirkungen bis hin zum Tod kommen (Roose und Suthers 1998).

Bisher existieren keine Arbeiten, welche explizit die Auswirkung von Multimorbidität auf die Serumkonzentrationen von Antidepressiva bei älteren Patienten beurteilen. Das liegt mitunter auch an der bisher nicht eindeutigen Definition von Multimorbidität (Hafezparast et al. 2021; Bertram et al. 2014). Die Niereninsuffizienz wird als typische, geriatrische Komplikation zwar in der Forschung diskutiert, jedoch gibt es auch hier keine Arbeiten, welche sich explizit mit dem Einfluss einer Einschränkung der Nierenfunktion auf die Serumkonzentration von Antidepressiva beim alternden Patienten befassen.

Diese Arbeit hatte daher zum Ziel bei einem teilstationären, neurogerontopsychiatrischen Patientenkollektiv zu prüfen, inwiefern Multimorbidität

und Niereninsuffizienz eine Auswirkung auf die Serumkonzentration von Mirtazapin, Venlafaxin sowie Escitalopram und Sertralin hatten und inwiefern die Serumkonzentration der genannten Antidepressiva eine Auswirkung auf das Therapieergebnis der Patienten hatte.

1.5 Hypothesen

Anhand des bisherigen Forschungsstandes und unter Miteinbezug der Zielsetzung dieser Arbeit, wurden für die untersuchten Antidepressiva Escitalopram, Sertralin, Venlafaxin und Mirtazapin Hypothesen gebildet. Die in der vorliegenden Arbeit generierten Daten wurden entsprechend der Hypothesen aufbereitet, evaluiert und erörtert.

1. Multimorbide Patienten weisen im Vergleich zu nicht multimorbiden Patienten eine signifikant höhere dosiskorrigierte Serumkonzentration von Antidepressiva auf.
2. Niereninsuffiziente Patienten weisen im Vergleich zu nicht niereninsuffizienten Patienten eine signifikant höhere dosiskorrigierte Summenserumkonzentration von Antidepressiva auf.
3. Es gibt einen Zusammenhang zwischen der Serumkonzentrationen von Antidepressiva und dem Therapieergebnis. Je höher die Serumkonzentration, desto besser das Ergebnis.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv der Neurogerontopsychiatrischen Tagesklinik

Würzburg

Zur Erstellung dieser statistisch retrospektiven Arbeit wurde mit bereits erhobenen Patientendaten der Neurogerontopsychiatrischen Tagesklinik Würzburg gearbeitet. Diese wurden anonymisiert und waren der einzelnen Person nicht mehr zuzuordnen. Laut lokaler Ethikkommission ist diese statistische, retrospektive, anonymisierte Datenauswertung unkritisch und erfordert nach geltendem Recht keine Antragstellung bei der Ethik-Kommission (AZ 20220807 01).

Es wurden die Daten der Patienten betrachtet, welche sich vom 30.09.2014 bis einschließlich zum 23.06.2016 in der teilstationären Behandlung der Neurogerontopsychiatrischen Tagesklinik befanden. Hierbei handelte es sich um vorwiegend ältere Patienten mit psychiatrischen oder neurologischen Krankheitsbildern, welche in das multimodale Therapieprogramm der in dieser Form bundesweit einzigartigen, interdisziplinären Tagesklinik integriert waren.

Im betrachteten Zeitraum konnten 2 Patienten die teilstationäre Therapie aufgrund von aus fortgeschrittener Demenz resultierender starker Orientierungsstörungen und damit einhergehender Überforderung mit dem tagesklinischen Therapiesetting nicht fortführen. 4 weitere Personen wurden aufgrund der im Vordergrund stehenden Komorbiditäten in somatische Kliniken verlegt. Diese 6 Fälle wurden nicht in die Statistik dieser Arbeit aufgenommen. Somit ergab sich ein Kollektiv von 153 Patienten.

2.2 Datenerhebung der Patientencharakteristika

Die Erhebung der Daten erfolgte anhand der Patientenakten, welche ausführliche Anamnese, psychopathologischen Befund, Testpsychologie, Therapieberichte und wöchentlichen Therapieverlauf, Laborberichte, Entlassungsbericht und gegebenenfalls Nachkontrolle enthielten.

Zunächst wurden allgemeine Parameter erhoben - *Alter, Geschlecht, Größe* und *Gewicht*. Mit den Daten aus *Größe* und *Gewicht* wurde der *Body-Mass-Index* anhand der Formel $BMI = \text{Gewicht (in kg)} / \text{Größe}^2 \text{ (in m}^2\text{)}$ berechnet (Weir und Jan 2022). Des Weiteren wurden die *Dauer der tagesklinischen Therapie* sowie auch eine *Therapieunterbrechung* erfasst. Aus der Patientenanamnese wurde die *Episodendauer* der psychiatrischen Erkrankung vor Therapiebeginn herausgearbeitet. Diese Variable konnte bei 11 Patienten nicht erhoben werden, da der Anamnese keine Informationen über die Erkrankungsdauer vor Therapiebeginn zu entnehmen waren.

Weiterhin wurden die Ergebnisse der psychologischen Testskalen, des *GDS* und *Hamilton-Scores*, welche in der Neurogerontopsychiatrischen Tagesklinik verwendet werden, aufgenommen. Bei den erfassten GDS-Werten handelt es sich um die *Geriatric Depression Scale*, einem Selbstbeurteilungsverfahren für die Patienten. Hierbei wird in 30, beziehungsweise bei den kürzeren Formen in 15 Fragen mit Ja/Nein Antworten eine mögliche Depressivität der Patienten abgeschätzt (Glover und Srinivasan 2013). Bei dem anderen in der Neurogerontopsychiatrischen Tagesklinik verwendeten Testverfahren handelt es sich um die „Hamilton Depression Scale“, ein Fremdbeurteilungsbogen zur Einschätzung des Schweregrades einer Depression (Glover und Srinivasan 2013, Boessen et al. 2013). Die genannten Testskalen wurden jeweils bei Aufnahme sowie bei Entlassung der Patienten erhoben. Zudem wurden auch die Ergebnisse der Testskalen in der poststationären Nachkontrolle mitaufgeführt. Diese erfolgt aber seit dem 01.07.2015 nicht mehr routinemäßig.

Ferner wurde das Therapieergebnis der tagesklinischen Behandlung auch anhand des *fachärztlichen psychopathologischen Befundes* im Entlassbrief festgehalten. Das *Therapieergebnis* wurde hierbei folgendermaßen klassifiziert: Remission, Teilremission, Therapieresistenz, Therapieabbruch.

Ferner wurde die *Anzahl der Aufenthalte* der Patienten im betrachteten Zeitraum mit in die Erfassung aufgenommen. Hierbei wurden für Berechnungen die Daten des innerhalb des betrachteten Zeitraums ersten Aufenthalts genutzt. Für die Häufigkeit

eines weiteren Aufenthaltes sowie damit verbundener Fragestellungen wurde eine gesonderte Variable angelegt.

Ebenso wurden die *psychiatrischen Diagnosen* der Patienten anhand des ICD-10 Kataloges mitaufgeführt (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) 2016). Es erfolgte auch die Erhebung der psychiatrischen Komorbiditäten (s. Anhang, Tabelle 10)

Nach einigen Vorarbeiten (Chang et al. 2016; Aziz und Steffens 2013, Holvast et al. 2015, Jeuring et al. 2018) konnten die die folgenden psychosozialen Belastungsfaktoren festgelegt und den Patientenanamnesen entnommen werden: *Körperliche Beeinträchtigung, Tod des Partners/eines Familienangehörigen, Familiäre Konflikte, Kognitiver Abbau, Erkrankung eines Angehörigen, Vereinsamung, Pflege Angehöriger, Operation/medizinischer Eingriff, Umzug, Altersarmut, Austritt aus dem Berufsleben.*

Zudem konnten anhand der Patientenanamnesen die folgenden psychosozialen Belastungsfaktoren für die Entwicklung einer Altersdepression gefunden werden: *Suchterkrankung des Patienten, Suchterkrankung eines Angehörigen.* Die Verteilung der psychosozialen Risikofaktoren im betrachteten Kollektiv kann dem Anhang entnommen werden (s. Anhang, Abbildung 11).

Des Weiteren wurden die in den Entlassungsberichten aufgelisteten *somatischen Komorbiditäten* der Patienten mit in die Betrachtung aufgenommen (s. Anhang, Tabelle 11). Die Nierenfunktionsparameter wurden hierbei dem Laborblatt entnommen. Als pathologisch wurden Nierenfunktionsparameter ab einer GFR kleiner 90 ml/min/1,73 m² gewertet (Girndt 2017). Ferner wurde eine weitere Einteilung der Erkrankungen anhand betroffener Organsysteme vorgenommen. Die hierbei im Kollektiv häufigsten Diagnosen wurden wiederum in eigene Variablen unterteilt (z.B.: Kardiovaskuläre Erkrankungen → Arterielle Hypertonie). Die im Patientenkollektiv am häufigsten diagnostizierten somatischen Komorbiditäten waren *Herz-Kreislauf-Erkrankungen* sowie *Niereninsuffizienz*.

Als multimorbide wurden hierbei Patienten mit mindestens 5 somatischen Komorbiditäten betrachtet (Bertram et al. 2014).

Erkrankungen, welche sich nicht in das System einordnen ließen, wurden in einer eigenen Variablen mit *Sonstige* bezeichnet.

Außerdem wurde die somatische Entlassmedikation, nach Wirkmechanismus geordnet, mit in die Beobachtung aufgenommen (s. Anhang, Tabelle 12). Auch hier wurde nochmals in die bei dem Kollektiv am häufigsten verordneten Medikamentengruppen aufgeteilt. Nur sehr selten vorkommende Medikamente wurden unter der Gruppe *Sonstige* gelistet.

2.3 Tagesdosis und Serumkonzentration der psychopharmakologischen Medikation

2.3.1 Anzahl, Tagesdosen und korrelierende Serumkonzentrationen

Der Patientenakte wurde die psychopharmakologische Medikation, welche die Patienten bei Aufnahme und Entlassung erhielten, entnommen. Hierbei wurde auch die *Anzahl* der psychopharmakologischen Medikation mit aufgenommen.

Die Messung der Serumkonzentration von Psychopharmaka unter Steady-State-Bedingungen gilt als Voraussetzung für das Therapeutische Drug-Monitoring (Hiemke et al. 2018). Steady-State beschreibt hierbei das Gleichgewicht der Konzentration zwischen der Ausscheidung und Einnahme eines Medikamentes, welches üblicherweise nach 4 - 6 Halbwertszeiten erreicht wird (Hiemke et al. 2018). Es wurden daher die zuletzt vor Entlassung gemessene Serumkonzentration sowie die am selben Tag eingenommene Tagesdosis der psychopharmakologischen Medikation für die Analysen verwendet.

Als therapeutische Referenzbereiche für die psychopharmakologische Medikation wurden die Empfehlungen der TDM-Guidelines herangezogen, da für ältere Patienten bisher keine gesonderten therapeutischen Bereiche existieren (Hiemke et al. 2018;

Sigurdsson et al. 2015; Kok 2013; Klotz 2009). Die im Patientenkollektiv verordneten Psychopharmaka, die zur augmentativen antidepressiven Therapie verwendeten Antipsychotika sowie die Kombinationstherapien wurden in tabellarischer Form festgehalten (s. Anhang, Tabelle 13, Tabelle 14, Tabelle 15).

Zudem wurden auch die psychopharmakologischen Kombinationstherapien aus Mirtazapin, Venlafaxin, Escitalopram oder Sertralin bei den multimorbiden Patienten im Kollektiv festgehalten.

Es wurden die Häufigkeiten der einzelnen Stadien der Niereninsuffizienz im betrachteten Kollektiv herausgearbeitet. Ferner wurden die Tagesdosen und entsprechenden Serumkonzentrationen von Mirtazapin, Venlafaxin, Escitalopram sowie Sertralin für die im Kollektiv auftretenden verschiedenen Stadien der Niereninsuffizienz festgehalten.

2.3.2 Dosiskorrigierte Serumkonzentration

Für die Altersdepression gut geeignete und häufig verwendete Antidepressiva sind Mirtazapin, Venlafaxin und die Gruppe der SSRI, zu welchen auch Escitalopram und Sertralin zählen (Kok 2013; Hsu et al. 2022; Alexopoulos et al. 2001). Gerade bei dem betrachteten älteren Patientenkollektiv muss jedoch mit Verzerrungen der Serumkonzentration unter anderem durch Komedikation und Komorbiditäten gerechnet werden (Hefner et al. 2015; Dafsari und Jessen 2018; Sobieraj et al. 2019; Reis et al. 2009; Unterecker et al. 2013). Um Überblick darüber zu erhalten, inwiefern die Serumkonzentration der Substanzen von Confoundern beeinflusst wird, wurde für die vier genannten Substanzen die dosiskorrigierte Serumkonzentration berechnet, welche diese Veränderungen mit beachtet (Haen et al. 2008). Für andere SSRI und SNRI erfolgte keine Berechnung, da die Patientenzahl zu gering war.

Die dosiskorrigierte Serumkonzentration wurde nach der folgenden Formel berechnet:

Serumkonzentration in ng/ml/Tagesdosis des entsprechenden Antidepressivums in mg.

Für das Antidepressivum Venlafaxin wurden zusätzlich auch der aktive Metabolit O-Desmethylvenlafaxin sowie die Summenserumkonzentration aus aktivem Metabolit und Analyt in die Berechnungen mit einbezogen. Entsprechend wurde neben einer dosiskorrigierten Venlafaxin-Summenserumkonzentration auch eine dosiskorrigierte Serumkonzentration von OD-Venlafaxin berechnet.

Zudem wurden auch die dosiskorrigierten Serumkonzentrationen der vier genannten Substanzen bei den im Kollektiv auftretenden unterschiedlichen Stadien der Niereninsuffizienz sowie bei der multimorbiden Subgruppe berechnet.

2.4 Statistische Analyse

Für die Datenanalyse sowie die statistische Analyse wurde mit SPSS (SPSS® Inc., Chicago, IL, USA) gearbeitet, hierbei kam die zum Zeitpunkt der Auswertung aktuelle Version 28.0 zum Einsatz. Tabellen und der Text dieser Dissertation wurden mit Microsoft® Office 365, Build 2022 (Microsoft Deutschland GmbH) erstellt, hierbei kamen sowohl Word, als auch Excel zum Einsatz. Die zu diesem Zeitpunkt aktuelle Version war das Build 2022. Abbildungen wurden entweder mit Office 365, Word oder mit SPSS erstellt.

Alle Zahlenwerte wurden auf zwei Stellen hinter dem Komma gerundet. Als Signifikanzniveau wurde für alle statistischen Berechnungen ein p-Wert $\leq 0,05$ angesetzt. Bei allen aufgeführten Variablenwerten wurden, wenn möglich, die gültigen Prozentwerte verwendet.

Bei der beschreibenden Statistik wurden bei nominal und ordinal skalierten Variablen die Häufigkeiten berechnet. Zudem wurden bei intervallskalierten Variablen die Mittelwerte sowie die Standardabweichung (SD) angegeben. Bei manchen Variablen erfolgte zur Veranschaulichung zusätzlich die Angabe von Minimum (Min.) und Maximum (Max.).

Zur deskriptiven Darstellung der Mittelwerte der Tagesdosen, Serumkonzentrationen sowie dosiskorrigierten Serumkonzentrationen der Antidepressiva bei den

verschiedenen Stadien der Niereninsuffizienz erfolgte die Varianzanalyse (ANOVA) für Variablen mit mehr als zwei Ausprägungen.

Um die Korrelation von Tagesdosis und Serumkonzentration der Antidepressiva bei der multimorbiden Subgruppe des betrachteten Kollektivs darzustellen, erfolgte der T-Test als parametrisches Testverfahren zum Vergleich der Mittelwerte zweier normalverteilter Variablen mit maximal zwei Ausprägungen.

Zur Prüfung der Hypothese, dass multimorbide Patienten im betrachteten Patientenkollektiv eine signifikant höhere dosiskorrigierte Serumkonzentration von Mirtazapin und Venlafaxin aufweisen als nicht mehrfacherkrankte Patienten, erfolgte der Mann-Whitney-U-Test als nicht-parametrisches Verfahren. Hierbei wurde davon ausgegangen, dass es sich bei den beiden Gruppen um nicht normalverteilte, unabhängige Stichproben handelt, welche zudem auch unterschiedliche Gruppengrößen aufwiesen.

Auf Grund der kleinen Gruppengrößen ($N < 10$) erfolgten für die dosiskorrigierten Serumkonzentration von Escitalopram und Sertralin keine Berechnungen.

Um die Hypothese, dass niereninsuffiziente Patienten eine signifikant höhere dosiskorrigierte Serumkonzentration von Mirtazapin, Venlafaxin, Escitalopram sowie Sertralin aufwiesen, zu überprüfen, erfolgte unter der Annahme, dass die Werte nicht normalverteilt sind, zunächst die Spearman's-Rho-Korrelationsanalyse als non-parametrischer Test für zwei unabhängige Stichproben. Das Ergebnis wurde mit dem Korrelationskoeffizienten r beschrieben. Auch um zu prüfen, inwiefern sich die dosiskorrigierte Serumkonzentration der Antidepressiva statistisch signifikant zwischen den einzelnen Stadien der Niereninsuffizienz unterschied, wurde die Spearman's-Rho-Korrelationsanalyse gewählt. Auch hier wurde das Ergebnis mit dem Korrelationskoeffizienten r beschrieben. Hier wurde zudem bei statistisch signifikanten Ergebnissen der Kruskal-Wallis-Test für unabhängige Stichproben bei Variablen mit mehr als 2 Ausprägungen ergänzt.

Zur Prüfung der Hypothese, dass hohe dosiskorrigierte Serumkonzentration, der Antidepressiva Mirtazapin, Venlafaxin, Escitalopram sowie Sertralin statistisch signifikant mit einem besseren Therapieergebnis, anhand des Punktwertes im GDS bei Entlassung, korrelieren, erfolgte die Spearman´s-Rho-Korrelationsanalyse als non-parametrisches Testverfahren, wobei das Ergebnis mit dem Korrelationskoeffizienten r festgehalten wurde.

Neben der Prüfung der Hypothesen erfolgten Zusammenhangsanalysen, um das Patientenkollektiv zu charakterisieren (s. Anhang - ergänzende Analysen). Hierbei wurde davon ausgegangen, dass es sich bei den aufgenommenen Daten um nicht-normalverteilte Werte handelt. Hier wurde die Spearman´s-Rho-Korrelationsanalyse zur Prüfung eines Zusammenhangs genutzt. Des Weiteren wurde der Mann-Whitney-U-Test als non-parametrisches Testverfahren verwendet, um einen möglichen signifikanten Unterschied zwischen 2 unabhängigen Stichproben zu prüfen.

3 Deskriptive Analyse

3.1 Patientencharakteristika

Von den 153 Patienten, die das Kollektiv umfasste, waren 47 (30,7 %) männlichen, und 106 (69,3 %) weiblichen Geschlechtes. Das mittlere Alter lag bei 73 Jahren. Hierbei war der jüngste Patient 50 Jahre und der älteste Patient 91 Jahre alt (SD=9,07).

Bei Betrachtung des Ernährungszustandes des Patientenkollektives anhand des BMI (Body-Mass- Index in kg/m^2) bei Aufnahme, wurden 39 Patienten (26,2 %) als adipös gewertet (BMI $\geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$). Der mittlere BMI lag im Kollektiv bei $26,75 \text{ kg}/\text{m}^2$ (SD=5,04).

3.1.1 Psychiatrische Hauptdiagnosen und Komorbiditäten

Dem Aufnahmebericht wurden die psychiatrischen Diagnosen entnommen. Dabei ließ sich erkennen, dass 80 Patienten (52 %) im betrachteten Kollektiv *eine* psychiatrische Diagnose hatten. *Zwei* psychiatrische Diagnosen wurden bei 53 Patienten (35 %) des Kollektivs gestellt. Insgesamt 17 Patienten (11 %) erhielten *drei* psychiatrische Diagnosen. Zwei Patienten (1,3 %) hatten *vier*, ein Patient (0,7 %) im Kollektiv hatte 5 psychiatrische Diagnosen erhalten.

Ferner wurden dem Aufnahmebericht die psychiatrischen Hauptdiagnosen, die anhand des ICD-Kataloges (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) 2016) codiert worden waren, entnommen. Folgende Tabelle zeigt eine Übersicht über die Häufigkeiten und entsprechende tagesklinische Behandlungsdauern der psychiatrischen Hauptdiagnosen im Kollektiv:

Tabelle 1: Darstellung der psychiatrischen Hauptdiagnosen (anhand des ICD-10 Kataloges) und entsprechende Patientenanzahl des ursprünglichen Kollektivs sowie deren mittlere Behandlungsdauer in Tagen.

ICD-Diagnose	Patientenanzahl	Mittelwert der Behandlungsdauer in Tagen
Organische psychische Störungen		
Organisch affektive Störung (F06.3)	27	29
Organische Angststörung (F06.4)	3	40
Leichte kognitive Störung (F06.7)	7	25
Wahnhaftige Störungen		
Schizoaffektive Störung und gegenwärtig depressive Episode (F25.1)	7	42,5
Schizoaffektive Störung und gegenwärtig gemischte Episode (F25.2)	2	37,5
Bipolare Störungen		
Bipolar affektive Störung und gegenwärtig schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome (F31.4)	9	34
Bipolar affektive Störung und gegenwärtig gemischte Episode (F31.6)	3	42
Einzelne depressive Episoden		
Mittelschwere depressive Episode (F32.1)	3	28
Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome (F32.2)	25	31
Depressive Episode mit psychotischen Symptomen (F32.3)	2	20,5
Rezidivierende depressive Episoden		
Rezidivierende depressive Störung, mit gegenwärtig schwerer Episode ohne psychotische Symptome (F33.2)	69	31
Rezidivierende depressive Störung, mit schwerer Episode und psychotischer Symptomatik (F33.3)	5	31

Des Weiteren wurden die Häufigkeiten der einzelnen im Kollektiv gestellten psychiatrischen Hauptdiagnosen und Komorbiditäten zusammengetragen (s. Anhang, Tabelle 10).

3.1.2 Somatische Komorbiditäten und Komedikation

Die folgende Übersicht zeigt die prozentuale Verteilung der Anzahl somatischer Erkrankungen im Kollektiv:

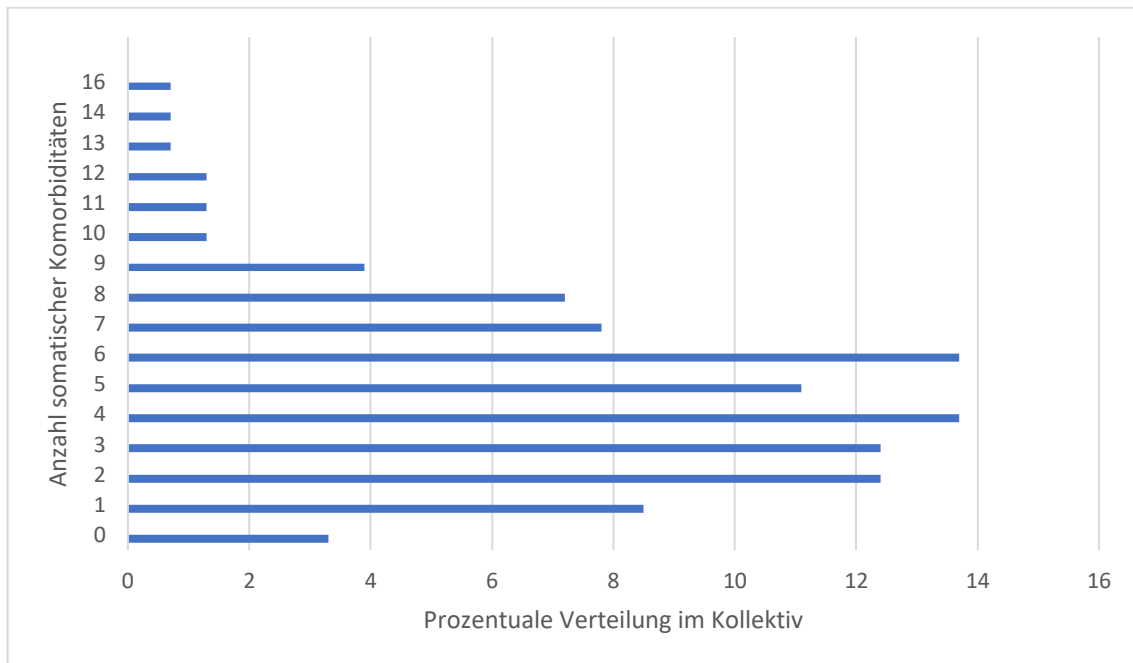


Abbildung 1: Übersicht über Anzahl und prozentuale Verteilung der somatischen Komorbiditäten in der untersuchten Patientenpopulation.

Die Anzahl somatischer Komorbiditäten lag im Kollektiv im Mittel bei 4 Diagnosen, wobei das Maximum 16 Diagnosen und das Minimum 0 Diagnosen ($SD=2,98$) waren.

Die Häufigkeiten der einzelnen somatischen Diagnosen im Kollektiv wurden nach Organsystemen geordnet in einer Tabelle aufgeführt (s. Anhang, Tabelle 11).

Bei Betrachtung der somatischen Komorbiditäten im Kollektiv fiel die große Zahl der Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz auf. Dies war bei 140 Patienten (91,5 %) der Fall. Der Kreatininwert wurde in dem Labor der Klinik innerhalb des Bereiches von 0 bis 0,95 mg/dl als normal gewertet. Hier wiesen 55 Patienten (35,9 %) eine Pathologie auf. Die glomeruläre Filtrationsrate wurde bei weniger als 90

ml/min/1,73m² als pathologisch gewertet (Girndt 2017). Hierbei wurden die in folgender Tabelle aufgezeigten Werte der Stadien der Niereninsuffizienz als Richtlinie für diese Arbeit herangezogen (Girndt 2017). Eine Unterteilung in Stadium 3a und 3b ist der Übersichtlichkeit wegen nicht erfolgt. Bei 139 Patienten (90,8 %) des Kollektivs konnte eine pathologische GFR festgestellt werden.

Tabelle 2: Übersicht über die Definitionen der Niereninsuffizienzstadien (nach (Girndt, 2017)) sowie deren entsprechende Patientenanzahl im Kollektiv.

Stadium der Niereninsuffizienz	GFR (ml/min/1,73m ²)	Anzahl der Patienten
1	≥90	13 (8,5 %)
2	60-89	85 (55,6 %)
3	30-59	54 (35,3 %)
4	15-29	0
5	< 15	1 (0,7 %)

Des Weiteren fiel die mit 117 (76,5 %) betroffenen Patienten hohe Zahl an kardiovaskulären Erkrankungen im untersuchten Patientenkollektiv auf. Die einzelnen Diagnosen können dem Anhang entnommen werden (s. Anhang, Tabelle 11). Hierbei zu erwähnen ist vor allem die hohe Prävalenz von arterieller Hypertonie im Kollektiv, welche bei 106 Patienten (69,3 %) diagnostiziert wurde.

Die somatische Komedikation der Patienten im Kollektiv kann ebenfalls dem Anhang entnommen werden (s. Anhang, Tabelle 12). Als Quelle wurden hierfür die Entlassbriefe der Patienten herangezogen. Das Maximum lag bei 19 Medikamenten, das Minimum bei 0. Der Mittelwert lag hier bei 5 Medikamenten (SD=3,08).

Folgender Abbildung lassen sich Anzahl der Medikamente ohne Psychopharmaka im Kollektiv bei Entlassung entnehmen:

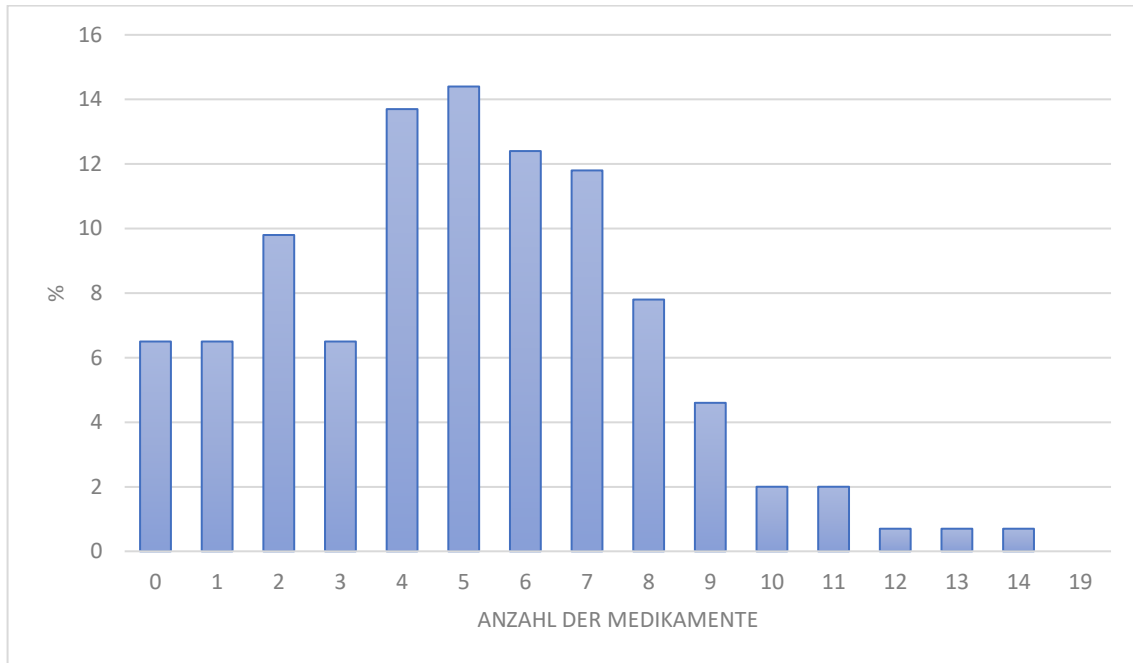


Abbildung 2: Grafische Darstellung der Anzahl der Medikamente ohne Psychopharmaka sowie prozentuale Häufigkeit (%) im untersuchten Patientenkollektiv bei Entlassung.

3.1.3 Therapieergebnis

Die mittlere Dauer der Krankheitsepisode zwischen dem von den Patienten berichteten Beginn der Symptomatik bis zur Aufnahme in der Klinik lag bei 52 Wochen (SD=168). Das Minimum lag bei 1 Woche, das Maximum bei 7 Jahren. Bei 11 Patienten (7,2%) konnte keine Episodendauer ermittelt werden.

Im Mittel lag der Wert im GDS-Score als Selbstbeurteilungsverfahren für die Patienten bei Aufnahme bei 15 Punkten (6,58), wobei 23 Patientenwerte (15 %) fehlten. Bei Entlassung konnten durchschnittlich 8 Punkte (SD=6,28) im GDS erfasst werden, hierbei fehlten 66 Werte (43,1 %). Die fehlenden Werte des Selbstbeurteilungsverfahrens für Patienten ließen sich hauptsächlich dadurch erklären, dass Patienten den Fragebogen nicht ausfüllten. Der Hamilton-Wert als Fremdbeurteilungsbogen bei Aufnahme lag im Mittel bei 12 Punkten (SD=6,21). Hierbei fehlten 21 Werte (13,7 %). Bei Entlassung zeigte sich ein durchschnittlicher Wert von 4 Punkten (SD=4,71) in der Hamilton-Skala. Insgesamt waren hier 59 Werte unbekannt (38,6 %). Der mittlere Wert in der GD-Skala bei poststationärer

Nachkontrolle lag bei 8 Punkten (SD=6,07). In diesem Falle fehlten 86 Werte (56,2 %). Es wurde auch mitaufgeführt, inwieweit sich der Zustand der Patienten bei der poststationären Nachkontrolle im klinisch fachärztlich erhobenen psychopathologischen Befund verändert hatte. Bei 12 Patienten (15,8 %) trat eine Verschlechterung ein, 10 Personen (13,2 %) wiesen einen stabilen Zustand auf und bei 54 Patienten (71,1 %) konnte eine Verbesserung festgestellt werden. Bei 77 Patienten (50,3 %) wurde keine Nachkontrolle durchgeführt.

Die hohen Zahlen der fehlenden Werte der poststationären Nachkontrolle lagen darin begründet, dass die Neurogerontopsychiatrische Tagesklinik in dem Zeitraum, der für die Datensammlung in dieser Arbeit genutzt wurde, aufgrund einer Systemumstellung die poststationären Nachkontrollen nicht mehr routinemäßig durchführte, sondern nur in kritischen Fällen, bei welchen eine nahtlose Weiterbehandlung nicht gewährleistet war. Bei Patienten, welche nach dem 01.07.2015 in der Tagesklinik aufgenommen wurden, wurde dementsprechend routinemäßig keine poststationäre Nachkontrolle mehr durchgeführt.

Bei Betrachtung des Behandlungsergebnisses anhand des psychopathologischen Befundes im Entlassbrief ließ sich feststellen, dass insgesamt 110 Patienten (71,9 %) als remittiert entlassen wurden. 19 Personen (12,4 %) wurden als teilremittiert und 6 Personen (3,9 %) als therapieresistent eingestuft. 15 Patienten (9,8 %) brachen die teilstationäre Therapie ab. Bei 3 Patienten (2 %) fehlten Informationen zu dieser Variablen.

3.2 Tagesdosis, Serumkonzentrationen sowie dosiskorrigierte Serumkonzentrationen der Antidepressiva

Um zunächst einen Überblick über die Anzahl der von den Patienten eingenommenen Psychopharmaka zu bekommen, wurden bei allen Patienten Daten zum Zeitpunkt der Aufnahme sowie der Entlassung erhoben. Hieraus ergab sich folgende Übersicht:

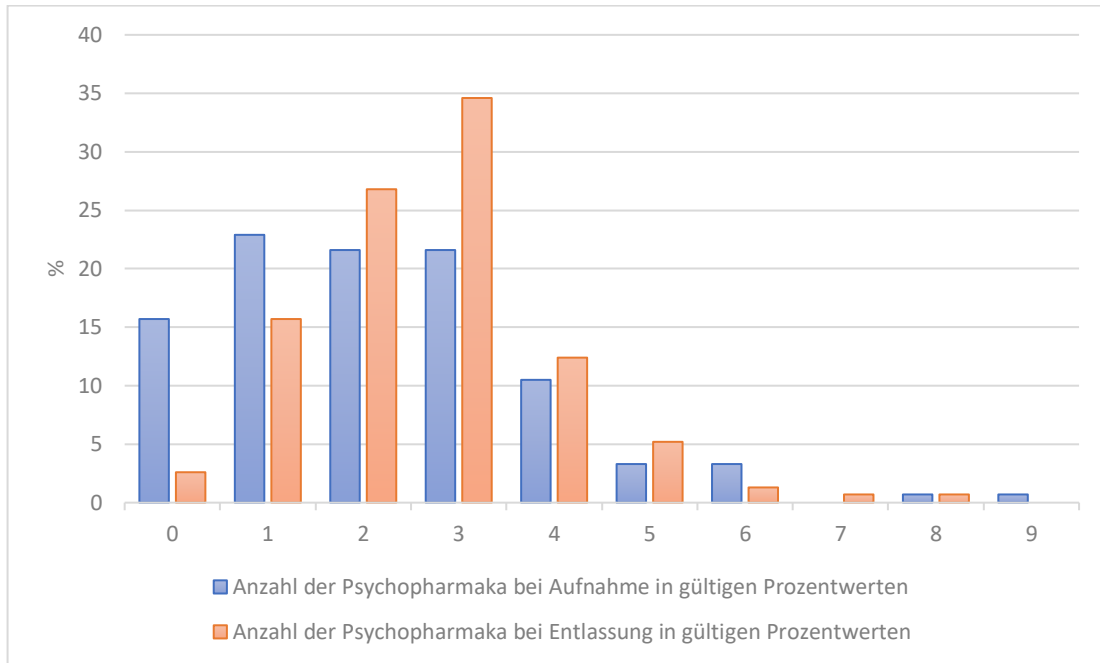


Abbildung 3: Gruppiertes Balkendiagramm zur Darstellung der Anzahl an Psychopharmaka der untersuchten Patienten sowie prozentuale Angabe (%) bei Aufnahme und Entlassung.

Die Tagesdosen und entsprechenden Serumkonzentrationen werden für Escitalopram, Sertralin, Venlafaxin sowie Mirtazapin im Folgenden einzeln aufgeführt (weitere Präparate, s. Anhang Tabelle 13 und Tabelle 14). Die Psychopharmaka wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit anhand ihrer Wirkstoffgruppen unterteilt.

Selektive-Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)

25 Patienten (16,3 %) des Kollektivs erhielten Escitalopram mit einer mittleren Tagesdosis von 10 mg/Tag. Die Serumkonzentration lag durchschnittlich bei 17,5 ng/ml (SD=3,62). Bei 3 Patienten (2,0 %) fehlten Informationen zur Serumkonzentration Folgender tabellarischer Darstellung lassen sich die Dosen und entsprechend gemessenen Serumkonzentration von Escitalopram im Kollektiv entnehmen:

Tabelle 3: Übersicht über die Tagesdosen von Escitalopram (mg) und deren entsprechend gemessenen Serumkonzentrationen (ng/ml) bei den Patienten des Kollektivs.

Tagesdosis Escitalopram in mg	Serumkonzentration Escitalopram in ng/ml
5	17
10	8; 9; 12; 12,15; 16; 17; 17;17; 18; 24; 33; 34; 40; 42; 44; 55
15	80
20	15; 44; 79

Die im Kollektiv gemessene mittlere Serumkonzentration von Escitalopram lag mit 17,50 ng/ml im unteren Teil des angestrebten therapeutischen Bereichs für Erwachsene im mittleren Lebensalter, welcher zwischen 15 und 80 ng/ml liegt (Hiemke et al. 2018). Die dosiskorrigierte Serumkonzentration von Escitalopram lag im Mittel bei 2,59 ng/ml/mg Tagesdosis (SD=1,48), wobei das Minimum bei 0,75 und das Maximum bei 5,50 ng/ml/mg Tagesdosis lagen.

20 Patienten (13,1 %) erhielten Sertralin mit einer mittleren Tagesdosis von 112,5 mg/Tag (SD=47,92). Folgendes Diagramm gibt die Häufigkeiten der verordneten Tagesdosen von Sertralin im Kollektiv wieder:

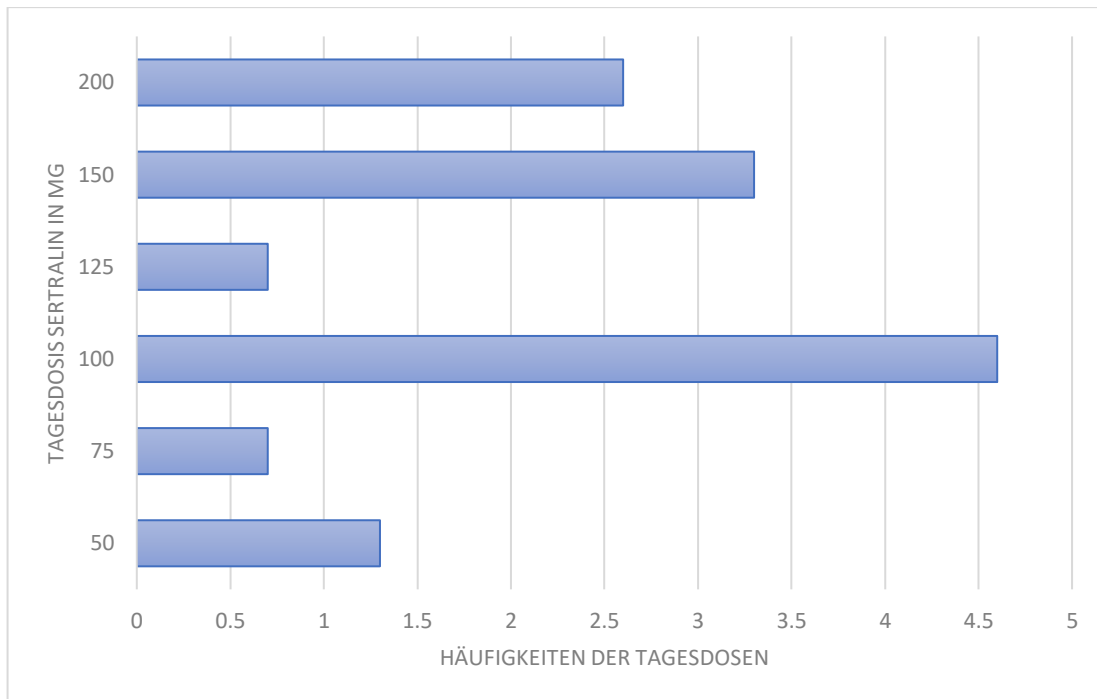


Abbildung 4: Grafische Übersicht der Häufigkeiten der verschiedenen Tagesdosen von Sertralin (mg) im betrachteten Kollektiv.

Die durchschnittliche Serumkonzentration von Sertralin lag mit 49,5 ng/ml (SD: 31,12) im unteren Drittel des therapeutischen Bereichs von 10-150 ng/ml (Hiemke et al. 2018) Bei 2 Patienten (1,3 %) fehlten Informationen zur Serumkonzentration. Die dosiskorrigierten Serumkonzentrationen von Sertralin lagen zwischen 0,17 und 0,82 ng/ml/mg Tagesdosis mit einem durchschnittlichen Wert von 0,44 ng/ml/mg Tagesdosis (SD=0,19). Die folgende Tabelle zeigt die Tagesdosen und Serumkonzentrationen von Sertralin im Kollektiv:

Tabelle 4: Übersicht über die Tagesdosen von Sertralin (mg) und deren entsprechend gemessenen Serumkonzentrationen (ng/ml) bei den Patienten des Kollektivs.

Tagesdosis Sertralin in mg	Serumkonzentration Sertralin in ng/ml
50	30
75	35
100	25; 32; 45; 54; 59; 70
125	103
150	26; 30; 47; 52; 53
200	38; 74; 93; 143

Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI)

Insgesamt 53 Patienten (34,6 %) des Kollektivs erhielten Venlafaxin retard mit einer mittleren Tagesdosis von 150 mg/Tag (SD=50,60). Folgendes Diagramm gibt die verordneten Tagesdosen von Venlafaxin retard im Kollektiv wieder:

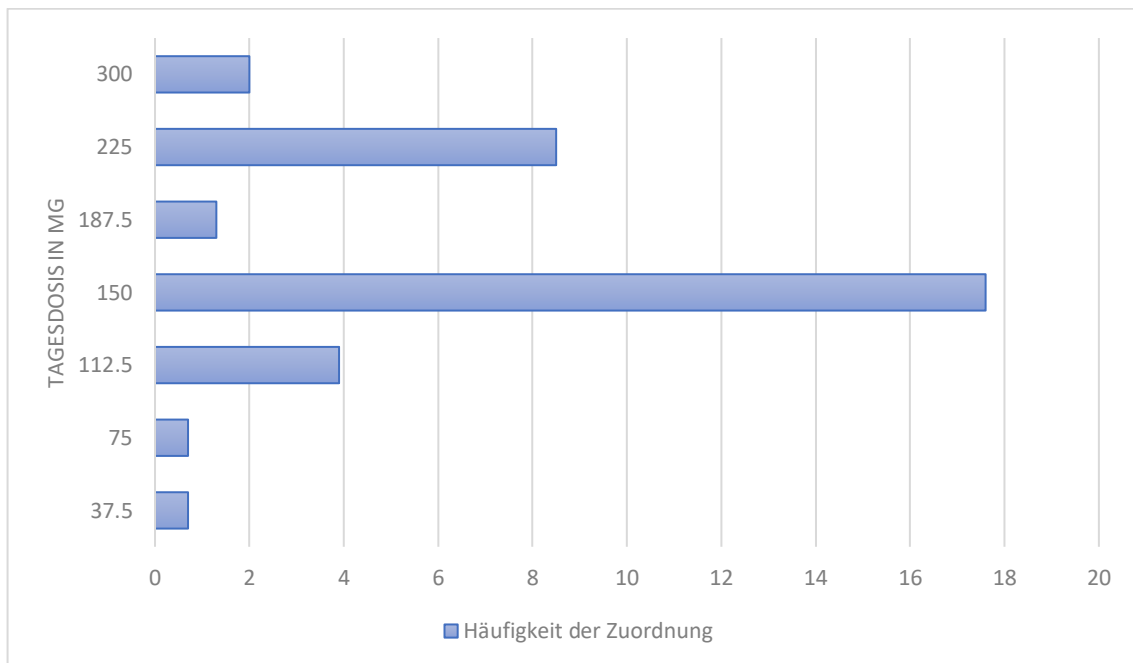


Abbildung 5: Grafische Darstellung der Häufigkeiten der verschiedenen Tagesdosen von Venlafaxin retard (mg) im Kollektiv.

Die mittlere Summenserumkonzentration von Venlafaxin retard und seinem Metaboliten lag mit 411 ng/ml (SD=164,84) geringfügig oberhalb des therapeutisch

angestrebten Bereichs von 100-400 ng/ml (Hiemke et al. 2018). Bei 4 Patienten (2,12 %) fehlten Informationen zur Summenserumkonzentration. Die dosiskorrigierte Summenserumkonzentration von Venlafaxin retard lag bei durchschnittlich 2,49 ng/ml/mg Tagesdosis (SD=1,02), mit einem Minimum von 0,98 ng/ml/mg und einem Maximum von 4,98 ng/ml/mg Tagesdosis.

Die mittlere dosiskorrigierte Serumkonzentration des Metaboliten O-Desmethyl-Venlafaxin lag bei 1,62 ng/ml/mg Tagesdosis (SD=0,68; Min.: 0,17 ng/ml/mg Tagesdosis; Max.: 3,88 ng/ml/mg Tagesdosis), wobei die mittlere Serumkonzentration mit 280,50 ng/ml (SD=183,50) innerhalb des therapeutischen Bereichs für Erwachsene im mittleren Lebensalter lag.

Die folgende Tabelle zeigt die Tagesdosen und entsprechenden Summenserumkonzentrationen von Venlafaxin retard im Kollektiv:

Tabelle 5: Übersicht über die Tagesdosen von Venlafaxin retard (mg) und deren entsprechend gemessenen Summenserumkonzentrationen (ng/ml) bei den Patienten des Kollektivs.

Tagesdosis Venlafaxin retard in mg	Summenserumkonzentration Venlafaxin retard und Metabolit in ng/ml
75	131; 304; 486
112,5	292,0; 451; 473; 491; 523;560
150	147; 163; 172; 193; 205; 228; 241; 246; 264; 277; 316; 317; 328; 331; 340; 356; 375; 411; 416; 426; 484; 556; 564; 670
187,5	368; 553
225	292; 386; 391; 397; 420; 421; 433; 474; 490; 509; 545; 728; 778; 784
300	375; 582; 695

α_2 -Adrenorezeptor-Antagonisten (NaSSA)

Insgesamt 93 Patienten (60,8 %) erhielten Mirtazapin mit einer mittleren Tagesdosis von 30 mg/Tag (SD=11,39). Die im Kollektiv gemessene mittlere Serumkonzentration von 58 ng/ml lag (SD=32,22) lag innerhalb des therapeutischen Referenzbereichs von

30-80 ng/ml für die Depressionsbehandlung von Erwachsenen im mittleren Lebensalter (Hiemke et al. 2018) , wobei bei 17 Patienten (15,8 %) Informationen zur Serumkonzentration fehlten. Demnach gingen 76 Werte von Tagesdosis und Serumkonzentration mit in die Berechnungen ein. Die durchschnittliche dosiskorrigierte Serumkonzentration von Mirtazapin betrug 1,75 ng/ml/mg Tagesdosis (SD=0,77), mit einem Minimum von 0,07 ng/ml/mg Tagesdosis und einem Maximum von 3,97 ng/ml/mg Tagesdosis. Folgender Tabelle können die Tagesdosen und entsprechenden Serumkonzentrationen von Mirtazapin entnommen werden:

Tabelle 6: Übersicht über die Tagesdosen von Mirtazapin (mg) und deren entsprechend gemessenen Serumkonzentrationen (ng/ml) bei den Patienten des Kollektivs.

Tagesdosis Mirtazapin in mg	Serumkonzentration Mirtazapin in ng/ml
7,5	9; 12
15	3,0; 14,0; 17,0; 24,0; 27,0
30	2; 22; 31; 33; 35; 39; 41; 43; 45; 46;47; 48; 50; 51; 53; 54; 54; 54; 58; 60; 61; 65; 67; 82; 83; 85; 88; 92; 100; 109; 119
45	17; 18; 26; 42; 46; 46; 48; 49; 52; 56; 57; 58; 59; 62; 65; 68; 70; 72; 72; 72; 77; 79; 86; 87; 88; 89; 93; 96; 97; 102; 103; 104; 118; 120; 137; 137; 137
60	83

3.2.1 Tagesdosis, Serumkonzentration und dosiskorrigierte Serumkonzentration der Antidepressiva sowie Kombinationstherapien der multimorbiden Subgruppe

Im betrachteten Patientenkollektiv wurden 76 Patienten (49,7 %) als multimorbide gewertet. Hierbei zeigte sich, dass von den 76 multimorbiden Patienten 69 auch eine Niereninsuffizienz aufwiesen. In der folgenden Tabelle werden die Mittelwerte der Tagesdosen, der Serumkonzentrationen sowie der dosiskorrigierten Serumkonzentrationen der Antidepressiva der multimorbiden und der nicht multimorbiden Subgruppen dargestellt.

Tabelle 7: Darstellung der deskriptiven Ergebnisse der multimorbiden und der nicht-multimorbiden Subgruppen bestehend aus Anzahl der Patienten (N), dosiskorr. Serumkonzentration (ng/ml/mg Tagesdosis), Mittlere Dosis (mg), Serumkonzentration (ng/ml).

Multimorbidität		Ja	Nein
	Mittlere Dosis in mg/Tag	11,67	10,50
Escitalopram	Serumkonzentration in ng/ml	32,71	23,75
	Dosiskorr. Serumkonzentration in ng/ml/mg Tagesdosis	2,64	2,49
	N	14	8
	Mittlere Dosis in mg/Tag	123,21	137,50
	Serumkonzentration in ng/ml	56,08	56,00
Sertralin	Dosiskorr. Serumkonzentration in ng/ml/mg Tagesdosis	0,46	0,38
	N	5	13
	Mittlere Dosis in mg/Tag	146,05	184,19
Venlafaxin + Metabolit	Summenserumkonzentration in ng/ml	414,35	413,77
	Dosiskorr. Summenserumkonzentration in ng/ml/mg Tagesdosis	2,80	2,31
	N	17	30
ODM-Venlafaxin	Mittlere Dosis in mg/Tag	146,05	184,19
	Serumkonzentration in ng/ml	286,20	274,20
	Dosiskorr. Serumkonzentration in ng/ml/mg Tagesdosis	1,88	1,50
	N	15	31
Mirtazapin	Dosis in mg/Tag	34,77	34,38
	Serumkonzentration in ng/ml	61,80	64,43
	Dosiskorr. Serumkonzentration in ng/ml/mg Tagesdosis	1,76	1,74

	N	39	37
--	---	----	----

Ferner wurde noch herausgearbeitet, mit welcher Häufigkeit in der multimorbiden Subgruppe der betrachteten Patienten (76 Patienten) außer Mirtazapin auch Escitalopram, Sertralin oder Venlafaxin eingesetzt wurden:

Tabelle 8: Übersicht und Häufigkeit der antidepressiven Kombinationstherapien aus Mirtazapin + Sertralin, Escitalopram oder Venlafaxin in der multimorbiden Subgruppe.

Kombinationstherapie	Häufigkeit
Mirtazapin + Escitalopram	10 Patienten (22,2 %)
Mirtazapin + Sertralin	9 Patienten (20 %)
Mirtazapin + Venlafaxin	11 Patienten (24,4 %)

Zudem erhielten 57 multimorbide Patienten eine psychopharmakologische Kombinationstherapie bei Entlassung, welche alle im Kollektiv verordneten Psychopharmaka miteinschloss. 19 multimorbide Patienten erhielten keine Kombinationstherapie.

3.2.2 Tagesdosen, Serumkonzentrationen sowie dosiskorrigierte

Serumkonzentrationen der Antidepressiva bei verschiedenen Stadien der Niereninsuffizienz

13 Patienten (8,5 %) im betrachteten Kollektiv hatten eine Niereninsuffizienz Stadium 1. Bei 85 Patienten (55,6 %) zeigte sich eine Niereninsuffizienz Stadium 2 und bei 54 Patienten (35,3 %) wurde eine Niereninsuffizienz Stadium 3 diagnostiziert. 1 Patient (0,7 %) hatte eine Niereninsuffizienz Stadium 5. Stadium 4 trat im betrachteten Kollektiv nicht auf (s. Anhang, Tabelle 2). Folgender Tabelle lassen sich die Mittelwerte der Tagesdosen, der Serumkonzentrationen sowie der dosiskorrigierten Serumkonzentrationen der Antidepressiva entnehmen:

Tabelle 9: Darstellung der deskriptiven Ergebnisse bei den Subgruppen der niereninsuffizienten Patienten, unterteilt in die Niereninsuffizienzstadien (nach(Girndt, 2017)) bestehend aus Anzahl der Patienten (N), dosiskorr. Serumkonzentration (ng/ml/mg Tagesdosis), Mittlere Dosis (mg), Serumkonzentration (ng/ml).

Stadium der Niereninsuffizienz		1	2	3	5
	Mittlere Dosis in mg/Tag	39,00	34,41	34,71	15,00
Mirtazapin	Serumkonzentration in ng/ml	48,20	61,44	69,50	27,00
	Dosiskorr. Serumkonzentration in ng/ml/mg Tagesdosis	1,09	1,72	1,87	1,80
	N	4	43	28	1
	Mittlere Dosis in mg/Tag	182,14	172,98	160,00	-
Venlafaxin+ Metabolit	Summenserumkonzentration in ng/ml	366,00	377,32	527,50	-
	Dosiskorr. Summenserumkonzentration in ng/ml/mg Tagesdosis	2,04	2,23	3,35	-
	N	7	28	12	
ODM-Venlafaxin	Serumkonzentration in ng/ml	254,00	266,21	329,50	-
	Dosiskorr. Serumkonzentration in ng/ml/mg Tagesdosis	1,42	1,57	1,90	-
	N	7	29	10	-
Escitalopram	Mittlere Dosis in mg/Tag	-	11,33	11,00	-
	Serumkonzentration in ng/ml		32,38	25,22	-
	Dosiskorr. Serumkonzentration in ng/ml/mg Tagesdosis	-	2,80	2,78	-
	N	-	13	9	-
Sertralin	Dosis in mg/Tag	150,00	129,55	121,88	-
	Serumkonzentration in ng/ml	52,00	42,80	75,57	-
	Dosiskorr. Serumkonzentration in ng/ml/mg Tagesdosis	0,35	0,38	0,58	-
	N	1	10	7	-

4 Inferenzstatistik

4.1 Multimorbidität und dosiskorrigierte Serumkonzentration von Antidepressiva

4.1.1 Venlafaxin

Zur Untersuchung eines signifikanten Unterschiedes in der Höhe der dosiskorrigierten Summenserumkonzentration von Venlafaxin (Venlafaxin + Metabolit ODM-Venlafaxin) zwischen den Subgruppen der multimorbiden (N=17) und der nicht-multimorbiden Patienten (N=30) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Mann-Whitney-U Test ($p=0,086$).

Bei Betrachtung der Höhe der dosiskorrigierten Serumkonzentration des Metaboliten ODM-Venlafaxin in den Subgruppen der multimorbiden (N=15) und nicht multimorbiden Patienten (N=31) konnte ein statistisch signifikanter Unterschied erkannt werden ($p=0,027$).

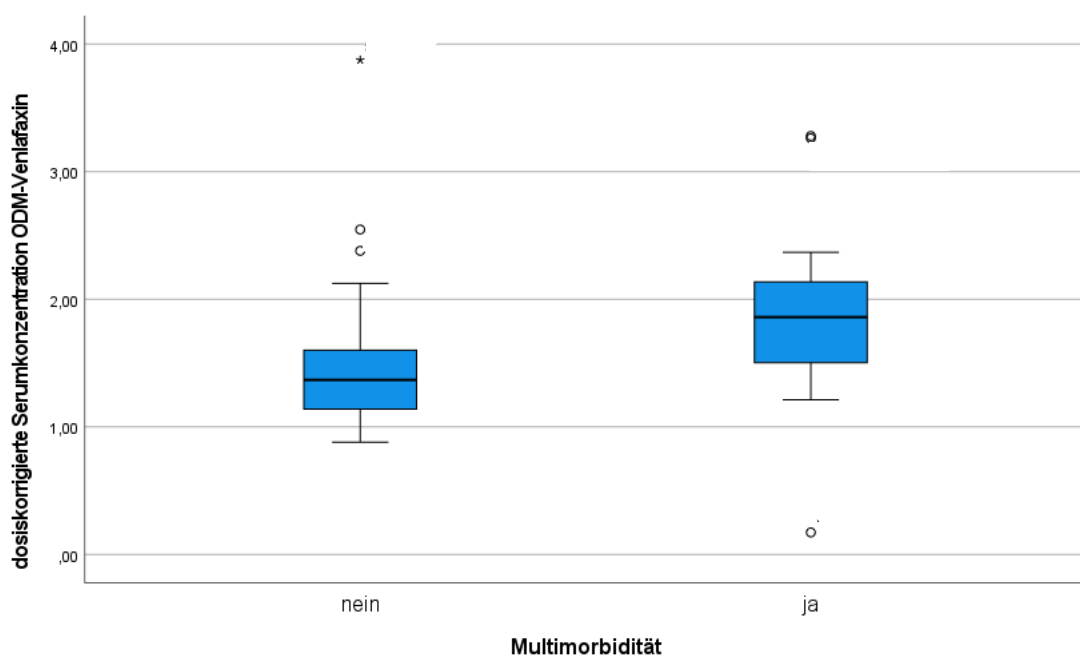


Abbildung 6: Grafische Darstellung des statistisch signifikanten Unterschiedes ($p=0,027$) in der Höhe der dosiskorr. Serumkonzentration von ODM-Venlafaxin (ng/ml/mg Tagesdosis) zwischen der multimorbiden und der nicht multimorbiden Subgruppe.

4.1.1 Mirtazapin

Bei Betrachtung eines möglichen Unterschiedes in der Höhe der dosiskorrigierten Serumkonzentration von Mirtazapin zwischen den Subgruppen der multimorbiden (N=39) und der nicht multimorbiden Patienten (N=37) konnte kein statistisch signifikanter Unterschied im Mann-Whitney-U Test erkannt werden ($p=0,988$).

Für die Subgruppen der Patienten, welche Escitalopram und Sertralin erhielten, wurde der Mann-Whitney- U-Test aufgrund der kleinen Gruppengrößen ($N<10$) nicht durchgeführt.

4.2 Niereninsuffizienz und dosiskorrigierte Serumkonzentration von Antidepressiva

4.2.1 Escitalopram

Die Spearman's-Rho-Korrelationsanalyse zeigte keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Höhe der GFR in ml/m^3 und der dosiskorrigierten Serumkonzentration von Escitalopram ($N=22$, $r=0,136$; $p=0,546$), sowie zwischen den einzelnen Stadien der Niereninsuffizienz und der Höhe der dosiskorrigierten Serumkonzentration von Escitalopram ($N=22$; $r=-0,124$; $p=0,582$).

4.2.2 Sertralin

Zwischen der Höhe der dosiskorrigierten Serumkonzentration von Sertralin und der Höhe der GFR konnte in der Spearman's-Rho-Korrelationsanalyse ein negativer Zusammenhang erkannt werden ($N=22$, $r=-0,553$). Dieser war statistisch signifikant ($p=0,017$). Auch zwischen den einzelnen Stadien der Niereninsuffizienz und der Höhe der dosiskorrigierten Serumkonzentration von Sertralin konnte ein statistisch signifikanter, positiver Zusammenhang erkannt werden ($N=22$; $r=0,561$; $p=0,015$).

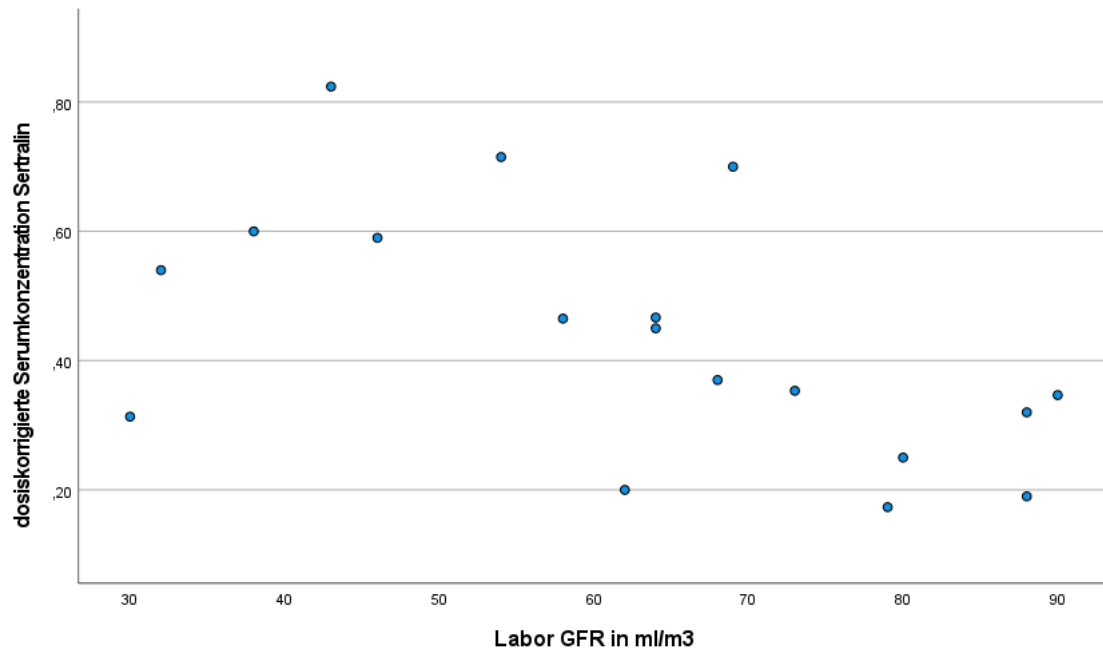


Abbildung 7: Abbildung des statistisch signifikanten Zusammenhanges ($p=0,015$) zwischen Nierenfunktion (GFR in ml/m^3) und Höhe der dosiskorr. Serumkonzentration von Sertralin ($\text{ng}/\text{ml}/\text{mg}$ Tagesdosis).

Um einen möglichen Unterschied in der Höhe der dosiskorrigierten Serumkonzentration von Sertralin zwischen den einzelnen Stadien der Niereninsuffizienz zu erkennen, erfolgte hierbei nochmals das Kruskal-Wallis-Testverfahren. Hierbei zeigte sich kein statistisch signifikantes Ergebnis ($H(18)=5,760$; $p=0,056$).

4.2.3 Venlafaxin

Summenserkonzentration von Venlafaxin

Die Spearman's-Rho-Korrelationsanalyse zeigte einen statistisch signifikanten, negativen Zusammenhang zwischen der Höhe der GFR in ml/m^3 und der Höhe der dosiskorrigierten Summenserkonzentration von Venlafaxin ($N=47$; $r=-0,535$; $p<0,001$).

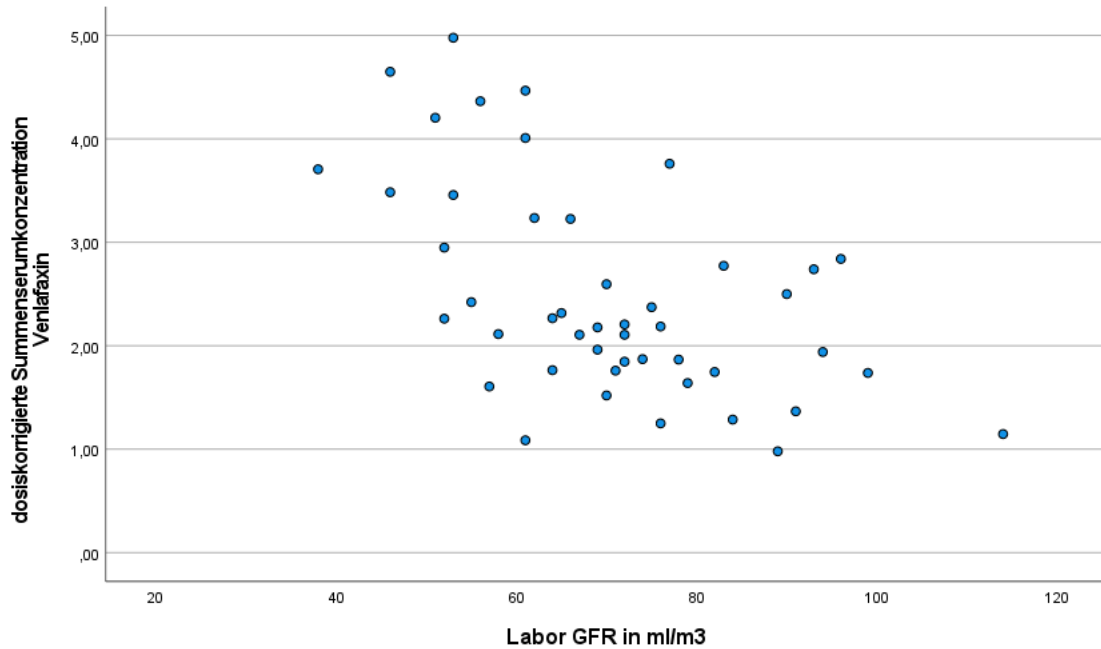


Abbildung 8: Abbildung des statistisch signifikanten ($p < 0,001$) Zusammenhanges zwischen Nierenfunktion (GFR in ml/m^3) und Höhe der dosiskorr. Summenserumkonzentration von Venlafaxin ($\text{ng}/\text{ml}/\text{mg}$ Tagesdosis).

Die Spearman- Rho Korrelation zeigte wiederum auch eine statistisch signifikante, positive Korrelation zwischen der dosiskorrigierten Summenserumkonzentration von Venlafaxin und den verschiedenen Stadien der Niereninsuffizienz ($N=47$; $r=0,418$; $p=0,003$).

Es wurde daher noch der Kruskal-Wallace-Test für unabhängige Stichproben bei Variablen mit mehreren Ausprägungen zur Untersuchung eines signifikanten Unterschiedes in der Höhe der dosiskorrigierten Summenserumkonzentration von Venlafaxin und den Stadien der Niereninsuffizienz durchgeführt. Auch hier zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis ($p=0,018$).

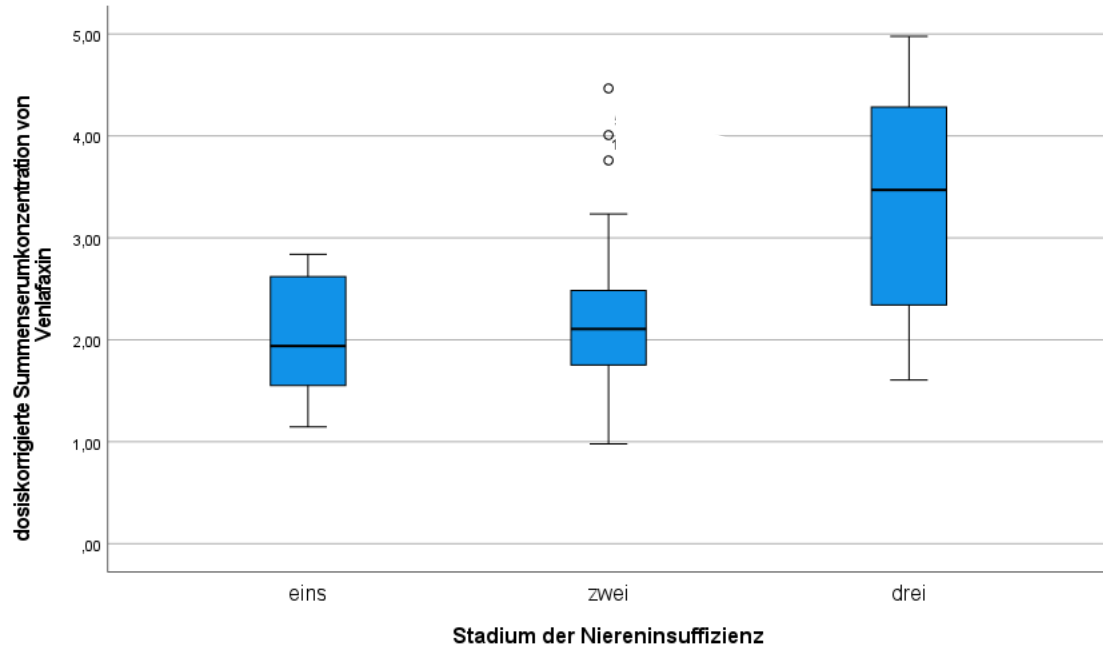


Abbildung 9: Darstellung des statistisch signifikanten Zusammenhanges ($p=0,018$) zwischen der Höhe der dosiskorr. Summenserumkonzentration von Venlafaxin (ng/ml/mg Tagesdosis) und den im untersuchten Patientenkollektiv auftretenden Stadien der Niereninsuffizienz (nach (Girndt, 2017)).

ODM-Venlafaxin

Die Spearman's-Rho-Korrelationsanalyse zeigte einen statistisch signifikanten, negativen Zusammenhang zwischen der GFR und der Höhe der dosiskorrigierten Serumkonzentration des Metaboliten von Venlafaxin, ODM-Venlafaxin (N=46; $r=-0,334$; $p=0,023$).

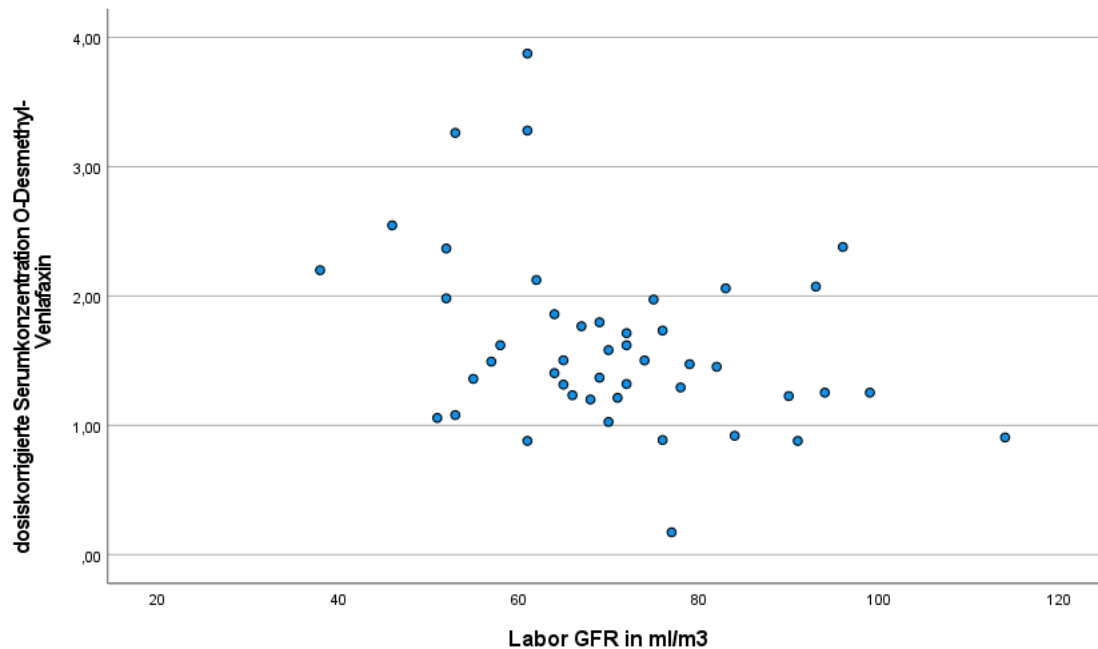


Abbildung 10: Abbildung des statistisch signifikanten Zusammenhanges ($p=0,023$) zwischen Nierenfunktion (GFR in ml/m³) und Höhe der dosiskorr. Serumkonzentration von ODM-Venlafaxin (ng/ml/mg Tagesdosis).

Zwischen den Stadien der Niereninsuffizienz und der Höhe der dosiskorrigierten Serumkonzentration von ODM-Venlafaxin zeigte sich in der Spearman´s-Rho-Korrelationsanalyse kein statistisch signifikanter Zusammenhang (N=46; $r=0,254$; $p=0,088$)

4.2.4 Mirtazapin

In der Spearman´s-Rho-Korrelationsanalyse zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Höhe der glomerulären Filtrationsrate (GFR in ml/m³) und der Höhe der dosiskorrigierten Serumkonzentration von Mirtazapin (N=76; $r=-0,211$; $p=0,068$). Auch zwischen den Stadien der Niereninsuffizienz und der Höhe der dosiskorrigierten Serumkonzentration von Mirtazapin konnte in der Spearman´s-Rho-Korrelationsanalyse kein statistisch signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden (N=76; $r=0,166$; $p=0,151$)

4.3 Höhe der Serumkonzentration von Antidepressiva und Therapieergebnis

4.3.1 Escitalopram

Zwischen der Höhe der Serumkonzentration von Escitalopram und dem Wert im GDS bei Entlassung bestand in der Spearman Rho-Korrelationsanalyse kein statistisch signifikanter Zusammenhang (N=14; $r=0,326$; $p=0,255$).

4.3.2 Sertralin

Ferner zeigte sich auch zwischen dem Wert im GDS-Score bei Entlassung und der Höhe der Serumkonzentration von Sertralin kein statistisch signifikanter Zusammenhang in der Spearman's-Rho-Korrelationsanalyse (N=11; $r=0,232$; $p=0,492$).

4.3.3 Venlafaxin

Auch für die Subgruppe der Patienten, welche Venlafaxin erhielten, ergab sich in der Spearman Rho- Korrelationsanalyse kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Punktwert im GD-Score bei Entlassung und der Höhe der Summenserumkonzentration (N=27; $r=0,015$; $p=0,940$).

4.3.4 ODM-Venlafaxin

Die Spearman's-Rho-Korrelationsanalyse zeigte keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Ergebnis im GD-Score bei Entlassung und der Höhe der Serumkonzentration von ODM-Venlafaxin (N=28; $r=-0,129$; $p=0,512$)

4.3.5 Mirtazapin

Die Spearman's Rho-Korrelationsanalyse ergab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Punktwert in der GDS bei Entlassung und der Höhe der Serumkonzentration von Mirtazapin (N=49, $r=-0,056$; $p=0,704$).

5 Diskussion

In der vorliegenden retrospektiven Studie unter naturalistischen Bedingungen wurde untersucht, inwiefern Multimorbidität und Niereninsuffizienz die dosiskorrigierten Serumkonzentrationen von Sertralin, Escitalopram, Venlafaxin und Mirtazapin beeinflussten. Hierbei anzumerken ist allerdings, dass viele der multimorbiden Patienten auch niereninsuffizient waren. Es bestand somit eine gegenseitige Beeinflussung dieser beiden Variablen und beide konnten nicht vollständig getrennt voneinander betrachtet werden.

Zudem wurde untersucht, ob die Höhe der Serumkonzentration dieser Antidepressiva einen Einfluss auf das Therapieergebnis hatte. Es wurde dabei ein teilstationäres Patientenkollektiv der Neurogerontopsychiatrischen Tagesklinik Würzburg mit einem mittleren Alter von 73 Jahren betrachtet. Im betrachteten Zeitraum wurden insgesamt 110 Patienten (71,9 %) der 153 Patienten als remittiert entlassen.

Die Geschlechter der Patienten konnten in der vorliegenden Arbeit bei den statistischen Berechnungen nicht berücksichtigt werden, da sich bei 69,3 % Frauen und 30,7 % Männern sehr unterschiedliche Gruppengröße ergaben, was die Vergleichbarkeit deutlich einschränkte. Eine retrospektive Arbeit konnte allerdings bereits zeigen, dass Frauen signifikant höhere Serumkonzentrationen der Antidepressiva Amitriptylin, Citalopram, Doxepin, Maprotilin sowie von Sertralin aufwiesen (Unterecker et al. 2013). Demnach würde man auch erwarten, dass bei dem Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit die weiblichen Patienten signifikant höhere Serumkonzentrationen der Antidepressiva aufwiesen.

5.1 Multimorbidität und dosiskorrigierte Serumkonzentration von Antidepressiva

In der Literatur finden sich Quellen, welche ab einem parallelen Vorhandensein von 2 somatischen Komorbiditäten, welche zumindest 6 Monate anhaltend bestehen, ungeachtet des Pathomechanismus und möglicher Risikofaktoren, welche sich ebenfalls als Komorbidität manifestieren können, von einer Mehrfacherkrankung

sprechen (Eckerblad; Forman et al. 2018; Willadsen et al. 2016). In der vorliegenden Arbeit wurde wie bereits auch in der Berliner Altersstudie Multimorbidität ab einem parallelen Bestehen von 5 somatischen Erkrankungen definiert (Lindenberger et al. 2010). Bei den betrachteten Patienten handelt es sich um ein sehr selektives Kollektiv mit einer bereits altersbedingt höheren Anzahl an Komorbiditäten und Komedikationen. Um daher nicht unnötigerweise Patienten mit Konditionen, welche einem physiologischen Alterungsprozess entsprechen, mit in die Berechnungen einzuschließen, wurden als multimorbide nur diejenigen Patienten bezeichnet, welche 5 oder mehr parallel bestehende Erkrankungen aufwiesen. Dabei wurde der Schweregrad für die Erkrankungen nicht berücksichtigt. Symptome von Erkrankungen wurden hingegen als Komorbiditäten berücksichtigt, so zum Beispiel Polyneuropathie bei Diabetes oder Epilepsie bei Schlaganfällen (s. Anhang, Tabelle 11). Der Review von Willadsen et al (2016) schildert genau diese Problematik auch in den bereits existierenden Arbeiten zur Multimorbidität. Oftmals werden Risikofaktoren für Erkrankungen sowie auch Symptome mit aufgenommen. Der Schweregrad der Erkrankungen wird allerdings nicht berücksichtigt. Hier zeigt sich erneut die Problematik der Definition der Multimorbidität, welche prinzipiell individuell auf den Patienten zugeschnitten erfolgen müsste. Denn ein Patient, welche „nur“ 2 Erkrankungen aufweist, von welchen allerdings eine sehr schwerwiegend ist, wie zum Beispiel eine Herzinsuffizienz NYHA 3, wird insgesamt deutlich kränker sein als ein Patient mit 5 Erkrankungen, welche alle weniger schwerwiegend sind und weniger Medikation bedürfen. Die Anzahl der Erkrankungen ist somit nicht ausschlaggebend, sondern die Schwere der Erkrankungen.

In der Literatur gibt es derzeit keine vergleichbare Arbeit, welche die Auswirkung von Multimorbidität auf die Serumkonzentration von Antidepressiva untersuchte. Dass die Definition von Multimorbidität nicht eindeutig ist, kommt erschwerend noch dazu.

Der Mittelwert der somatischen Komorbiditäten des in der vorliegenden Arbeit betrachteten Patientenkollektivs lag bei 4 Erkrankungen mit maximal 16 Diagnosen und minimal 0 Diagnosen ($SD=2,98$). Damit lag der Mittelwert der somatischen

Erkrankungen noch unterhalb des ab 5 Erkrankungen definierten Bereiches für Multimorbidität. Im betrachteten Patientenkollektiv wurden allerdings mit 76 Patienten (49,7 %) fast die Hälfte der Patienten als multimorbide gewertet. In der Berliner Altersstudie wiesen nur 30 % der über 70- jährigen eine Multimorbidität mit mehr als 5 parallel bestehenden Erkrankungen auf (Lindenberger et al. 2010). Diese Diskrepanz lässt sich wohl dadurch erklären, dass es sich bei dem betrachteten Patientenkollektiv nur um Personen handelt, welche aufgrund einer psychiatrischen Erkrankung in Behandlung sind. Es konnte bereits gezeigt werden, dass somatische Erkrankungen und die damit einhergehenden Einschränkungen den größten Risikofaktor für die Entwicklung einer Altersdepression darstellen (Weyerer et al. 2008; Suresh Kumar et al. 2015; Chang et al. 2016) . Insofern kann davon ausgegangen werden, dass es sich bei dem betrachteten Kollektiv um ein deutlich Vorerkranktes handelt, was wohl nicht repräsentativ für die gesamte alternde Bevölkerung gelten kann. Gerade für diese Personen ist allerdings die Frage nach dem Einfluss der Erkrankungen auf die Serumkonzentration der notwendigen Antidepressiva umso wichtiger, um falsche Dosierungen oder gar Intoxikationen zu vermeiden.

Die Subgruppen der multimorbiden und der nicht multimorbiden Patienten waren in der vorliegenden Arbeit relativ gleich groß und konnten damit gut miteinander verglichen werden, was die Aussagekraft der Ergebnisse positiv beeinflusste.

Bei den untersuchten Patientenfällen der vorliegenden Arbeit zeigten sich am häufigsten eine pathologische Einschränkung der Nierenfunktion und kardiovaskuläre Erkrankungen als somatische Komorbiditäten. In der Literatur finden sich diese beiden Erkrankungsgruppen ebenfalls als sehr häufig bei geriatrischen Patienten, auch aufgrund der im Alter prinzipiell physiologischen Verschlechterungen der Organfunktionen, welche ebenfalls die Nieren und das kardiovaskuläre System betreffen (Shi und Klotz 2011; Forman et al. 2018; Fiedorowicz 2014).

Ferner zeigte sich, dass die betrachteten Patienten im Mittel 5 Medikamente einnahmen, was in einem Review von Masnoon et al. (2017) bei in knapp der Hälfte der untersuchten Arbeiten als Polypharmazie gewertet wurde. Die häufigsten

Medikamentenklassen stellten Antihypertensiva bei 70,6 % der untersuchten Patienten dar, was sich wiederum natürlich auch durch die kardiovaskulären Erkrankungen als mit am häufigsten auftretenden somatischen Komorbiditäten erklären lässt. Polypharmazie führt zu potentiellen Medikamenteninteraktionen, was ein pharmakokinetisches Problem bei oftmals älteren Patienten darstellt (Scherf-Clavel et al. 2020b; Hefner et al. 2015). In der vorliegenden Arbeit wurde nicht scharf zwischen pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Veränderungen getrennt. So wurde auch nicht auf die verschiedenen CYP-Enzyme, über welche die Medikamente verstoffwechselt werden eingegangen. Es kann also keine definitive Aussage darüber getroffen werden, ob die erzielten Ergebnisse sich durch pharmakokinetische oder pharmakodynamische Prozesse erklären lassen.

Den Selektiven Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Venlafaxin erhielten insgesamt 53 Patienten im betrachteten Kollektiv, wobei bei 4 Patienten (2,12 %) keine Werte zur Summenserumkonzentration aus Venlafaxin und seinem aktiven Metaboliten vorlagen. Daher gingen 47 Werte in die Berechnungen ein.

Es zeigten sich hierbei 17 multimorbide Patienten sowie 30 nicht multimorbide Patienten, was einen deutlichen Unterschied in der Gruppengröße darstellt. Bei der multimorbiden Subgruppe zeigte sich eine Summenserumkonzentration von 414,35 ng/ml (SD=135,72). Diese lag somit knapp oberhalb des therapeutischen Bereichs von 100-400 ng/ml (Hiemke et al. 2018). Die mittlere Tagesdosis von Venlafaxin betrug bei den multimorbiden Patienten 146,05 ng/ml (SD=35,12) und lag damit innerhalb des empfohlenen Bereichs von 75-375 mg/Tag (Ellingrod und Perry 1994). Interessanterweise zeigte sich beim multimorbiden Kollektiv eine normal hohe Tagesdosis. In der Literatur wurde aber bereits mehrfach eine Dosisanpassung bei älteren Patienten in Anbetracht der Komorbiditäten und auch medikamentöser Interaktionen empfohlen (Sigurdsson et al. 2015; Hansen et al. 2017). Venlafaxin wird in der Leber über CYP Enzyme verstoffwechselt. Dementsprechend kommt es bei der gleichzeitigen Einnahme von Medikamenten, welche diese Enzyme inhibieren, zu erhöhten Serumkonzentrationen (Hansen et al. 2017) . Auch eine Einschränkung der

Leberfunktion führt durch eine geringere Verstoffwechslung von Venlafaxin zu höheren Serumkonzentrationen (Hansen et al. 2017) .

Trotz normal hoher Dosis zeigte sich in der vorliegenden Arbeit eine leicht oberhalb des Referenzbereiches liegende Summenserumkonzentration von Venlafaxin bei der multimorbiden Subgruppe. Daher muss davon ausgegangen werden, dass eben die bestehenden Komorbiditäten sowie auch die Komedikationen und entsprechende Interaktionen durch eine veränderte Verstoffwechslung von Venlafaxin neben anderen Faktoren zu höheren Summenserumkonzentrationen führten.

Im Mann-Whitney-U Test zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der Höhe der dosiskorrigierten Summenserumkonzentration von Venlafaxin und seinem aktiven Metaboliten zwischen den multimorbiden und den nicht multimorbiden Patienten. Dennoch lässt das Ergebnis eine Tendenz erkennen ($p=0,086$). Die durchschnittliche Summenserumkonzentration von Venlafaxin lag in der nicht multimorbiden Subgruppe bei 413,77 ng/ml ($SD=181,48$). Hier zeigt sich zunächst kein relevanter Unterschied zur durchschnittlichen Summenserumkonzentration von 414,35 ng/ml ($SD=135,72$) bei der multimorbiden Subgruppe. Auch hier auffällig ist allerdings, dass sich die Summenserumkonzentration wiederum oberhalb des therapeutisch angestrebten Bereichs befindet (Hiemke et al. 2018). Eine Arbeit von Scherf-Clavel et al. (2020a) konnte zeigen, dass Patienten mit Serumkonzentrationen von Venlafaxin, welche oberhalb des therapeutischen Bereichs lagen, eine schnellere Remission zeigten. Durch diese Tatsache kann die auch bei der nicht multimorbiden Subgruppe leicht oberhalb des Referenzbereichs liegenden Summenserumkonzentration erklärt werden.

Ein relevanter Unterschied zur Subgruppe der multimorbiden Patienten zeigt sich allerdings in der durchschnittlichen Tagesdosis. Diese lag nämlich bei der nicht multimorbiden Subgruppe bei 184,19 mg/Tag ($SD=146,05$), während sie bei den multimorbiden Patienten bei im Mittel 146,05 ng/ml lag. Beide Werten befinden sich innerhalb des Referenzbereiches. Der Unterschied fällt dennoch auf. Auch wenn sich keine statistische Signifikanz zeigte, lässt das Ergebnis doch einen Trend ($p=0,086$)

erkennen. Es besteht ein großer Unterschied in der Gruppengröße der beiden Subgruppen mit 30 nicht multimorbiden und nur 17 multimorbiden Patienten, was die fehlende Signifikanz zudem erklären könnte.

Die Summenserumkonzentration von Venlafaxin besteht sowohl aus dem aktiven Metaboliten O-Desmethylvenlafaxin, welcher verstoffwechselt wird, als auch der Muttersubstanz Venlafaxin, welche weitgehend inaktiv und unbeeinflusst von Veränderungen der Organfunktionen bleibt (Hansen et al. 2017; Ellingrod und Perry 1994). Der aktive Metabolit O-Desmethyl Venlafaxin wird hauptsächlich renal und hepatisch ausgeschieden (Shelton 2019). Ein Review von Ellingrod und Perry (1994) zeigte, dass durch eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion vor allem die Serumkonzentration von OD-Venlafaxin ansteigt.

Zwischen den Subgruppen der multimorbiden und der nicht multimorbiden Patienten zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied in der Höhe der dosiskorrigierten Serumkonzentration des aktiven Metaboliten O-Desmethyl-Venlafaxin ($p=0,027$). Auch hier zeigte sich eine deutlich unterschiedliche Gruppengröße mit 15 multimorbiden und 31 nicht multimorbiden Patienten. Umso überraschender ist zunächst das signifikante Ergebnis, obwohl die multimorbide Subgruppe nur halb so stark wie die nicht-multimorbide Subgruppe war.

Allerdings muss hier erwähnt werden, dass von den 76 Patienten, die die multimorbide Subgruppe des Kollektivs umfasste, 69 Patienten eine Niereninsuffizienz aufwiesen. Zwischen Multimorbidität und Niereninsuffizienz kann keine scharfe Grenze gezogen werden, da eine Einschränkung der Nierenfunktion ein häufiges Problem des alternden Menschen darstellt. Zudem bestehen oftmals parallel zu einer eingeschränkten Nierenfunktion auch Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems oder auch Stoffwechselerkrankungen, welche natürlich wiederum zu einer Multimorbidität führen (Shi und Klotz 2011). Daher konfundiert Niereninsuffizienz die Variable Multimorbidität. Das signifikante Ergebnis kann demnach nicht allein durch die Auswirkung einer Mehrfacherkrankung auf die Serumkonzentration von O-Desmethyl

Venlafaxin erklärt werden, sondern eben auch durch die, bedingt durch die Niereninsuffizienz verringerte Ausscheidung des Metaboliten.

Die durchschnittliche, nicht dosiskorrigierte Serumkonzentration von OD-Venlafaxin lag bei **286,20 ng/ml** (SD=109,55) in der multimorbiden Subgruppe, was sich immer noch innerhalb des therapeutisch angestrebten Bereichs zwischen 100 und 400ng/ml befindet (Hiemke et al. 2018). Die mittlere Serumkonzentration bei den nicht multimorbiden Patienten betrug **274,19 ng/ml** (SD=119,21). Damit zeigte sich eine signifikant höhere Serumkonzentration des aktiven Metaboliten OD-Venlafaxin in der multimorbiden Subgruppe (s. Tabelle 7). Dieses Ergebnis lässt sich möglicherweise durch eine Akkumulation von OD-Venlafaxin, bedingt durch eine durch die Multimorbidität verringerte Clearance erklären (Shi und Klotz 2011).

Eine Querschnittsstudie von Sigurdsson et al. (2015) untersuchte bei 1417 Patienten über 65 Jahren die Auswirkungen von Geschlecht und Gewicht auf Summenserumkonzentration von Venlafaxin sowie die Serumkonzentration des aktiven Metaboliten OD-Venlafaxin. In dieser Arbeit wurden Patienten mit Medikamenten, welche Teile des Cytochrom P 450 Systems hemmten ausgeschlossen. Auch hierbei zeigten sich im Vergleich zu einem jüngeren Patientenkollektiv erhöhte Konzentrationen. Die Studie kam auch zu dem Ergebnis, das nur 4,5 % der Erhöhung allein durch das Alter der Patienten erklärt werden kann. Diese Studie untersuchte allerdings nicht schwerpunktmäßig multimorbide Patienten. In der vorliegenden Arbeit wurde andererseits aufgrund des naturalistischen Studiendesigns keine Rücksicht auf Medikamente, welche Interaktionspotential aufwiesen, genommen. Auch wurden Medikamente, welche das CYP System beeinflussen nicht ausgeschlossen. Hierdurch spiegelt das Ergebnis dieser Arbeit aber auch eine realistische Situation im klinischen Alltag wider. Zu welchem Ausmaß die Serumkonzentration von O-Desmethyl-Venlafaxin durch welche Komorbiditäten sowie Komedikationen beeinflusst wird, konnte durch die vorliegende Arbeit nicht geklärt werden.

Mirtazapin stellte in der vorliegenden Arbeit mit bei 93 Personen oder 60,8 % der Patienten das am häufigsten verordnete Antidepressivum im betrachteten Kollektiv

dar, wobei bei 17 Patienten (15,8 %) keine Serumkonzentrationen vorlagen. Somit gingen 76 Serumkonzentrationen mit in die Berechnungen ein. Mirtazapin ist ein Antidepressivum mit nur milden Nebenwirkungen, selbst bei Intoxikation (Waring et al. 2007). Zudem ist es auch bei einer parallel bestehenden Demenz gut geeignet und interagiert kaum mit anderen Antidepressiva (Holland und Bhogle 2013; Paulzen et al. 2018). Diese genannten Punkte machen verständlich, warum Mirtazapin in dem betrachteten geriatrischen Patientenkollektiv, welches fast zur Hälfte aus multimorbiden Patienten bestand, so häufig verordnet wurde.

Die durchschnittliche Tagesdosis von Mirtazapin bei der multimorbiden Subgruppe betrug 34,77 mg/Tag (SD=10,98), mit einer mittleren Serumkonzentration von 61,80 ng/ml (SD=33,09). Sowohl die Tagesdosis als auch die Serumkonzentration lagen innerhalb des therapeutischen Bereichs beziehungsweise der Empfehlungen der Consensus-Leitlinie (Davis und Wilde 1996; Hiemke et al. 2018). Dieses Ergebnis überrascht etwas, da Mirtazapin über die Leber verstoffwechselt und über die Nieren ausgeschieden wird (Davis und Wilde 1996). Daher konnte schon vor vielen Jahren gezeigt werden, dass bei einer Einschränkung der Leber- und Nierenfunktion eine Anpassung der Dosis erfolgen sollte, da sich ansonsten erhöhte Serumkonzentrationen zeigen (Timmer et al. 2000) . Wie bereits genannt wurde, können die Faktoren Niereninsuffizienz und Multimorbidität nicht exakt voneinander getrennt werden. Es ist aber davon auszugehen, dass sich in der multimorbiden Subgruppe der Patienten des betrachteten Kollektivs auch niereninsuffiziente Patienten befunden haben. In der vorliegenden Arbeit konnte somit die Aussage, dass bei einer Einschränkung der Leber- oder der Nierenfunktion eine Dosisanpassung erfolgen sollte, nicht bestätigt werden.

Die Subgruppe der multimorbiden Patienten, welche Mirtazapin erhielten, umfasste dabei 39 Personen, die der nicht multimorbiden Patienten 37.

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied der dosiskorrigierten Serumkonzentrationen von Mirtazapin zwischen den Subgruppen der multimorbiden und der nicht multimorbiden Patienten im Mann-Whitney-U-Test ($p=0,988$).

Unterecker et al. (2013) untersuchten unter naturalistischen Bedingungen in einem Zeitraum von 3 Jahren die Auswirkung von Alter und Geschlecht auf die Serumkonzentrationen verschiedener Antidepressiva. In dieser Arbeit zeigten sich für Patienten über 60 Jahre statistisch signifikant höhere Serumkonzentrationen von Mirtazapin. Mit 888 Patienten, welche Mirtazapin einnahmen stellte diese Arbeit ein deutlich größeres Kollektiv dar als die vorliegende Arbeit mit 93 Patienten, von denen allerdings nur 76 Serumkonzentrationen vorlagen und mit in die Berechnungen eingingen, da bei 17 Laborergebnissen die Nachweise der Serumkonzentrationen fehlten. Bei Unterecker et al. (2013) wurden zudem Werte, bei welchen Informationen über die Tagesdosis fehlten, ausgeschlossen. Insofern zeigt die vorliegende Arbeit hier doch einige Ungenauigkeiten. Allerdings ist das Ergebnis dennoch bemerkenswert, da sich bei Unterecker et al. (2013) statistisch signifikant höhere Serumkonzentration vor allem bei Frauen über 60 Jahren zeigten. Die vorliegende Arbeit umfasste deutlich mehr Frauen als Männer, dennoch zeigten sich keine statistisch signifikant höheren Serumkonzentrationen, auch nicht in der multimorbiden Subgruppe.

Bei Reis et al. (2009) konnte in einem Betrachtungszeitraum von 12 Monaten ebenfalls gezeigt werden, dass Patienten über 65 Jahre höhere Serumkonzentrationen von Mirtazapin hatten. In dieser Studie betrug das Patientenkollektiv sogar 1427 Patienten. Diese Studie zeigte zudem, dass auch die Komedikation zu einer erhöhten Serumkonzentration von Mirtazapin führte. Diese Tatsache wurde in der vorliegenden Arbeit nicht berücksichtigt. So wurden etwaige Veränderungen der Pharmakokinetik durch medikamentöse Interaktionen nicht herangezogen.

Die Ergebnisse der beiden genannten Studien können allerdings nur bedingt mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit verglichen werden, da in der vorliegenden Arbeit eine jüngere Vergleichsgruppe fehlt. Daher kann keine Aussage darüber gemacht werden, inwiefern bei den Patienten der vorliegenden Arbeit eine höhere Serumkonzentration von Mirtazapin als bei jüngeren vorliegt. Anhand der hier erhobenen Ergebnisse konnte aber festgestellt werden, dass sowohl beim gesamten Kollektiv als auch bei der multimorbiden Subgruppe im Mittel normal hohe Tagesdosen

an Mirtazapin verabreicht wurden und auch innerhalb des therapeutischen Bereichs liegende Serumkonzentrationen erreicht wurden. Es zeigten sich zudem bei der multimorbiden Subgruppe der Patienten keine höheren Serumkonzentrationen von Mirtazapin, trotz der normal hohen Tagesdosen. Demnach kann die Empfehlung der vorausgegangenen Arbeiten von Reis et al. (2005) und Unterecker et al (2013), eine Dosisreduktion von Mirtazapin bei geriatrischen Patienten durchzuführen nicht bestätigt werden. Einschränkend muss aber erwähnt werden, dass es sich mit 76 Patienten um ein verhältnismäßig kleines Kollektiv handelt. Zudem kann auch nicht ausgeschlossen werden, dass die Behandler die Patienten bei Beginn der Therapie vorsichtig dosierten, weshalb dann auch nach Erreichen des Steady-State trotz Komorbiditäten und Komedikationen mit Interaktionen eine im therapeutischen Bereich liegende Serumkonzentration bei innerhalb des empfohlenen Bereichs liegender Tagesdosis erreicht werden konnten. Mirtazapin gilt zwar als nebenwirkungsarmes Antidepressivum, welches kaum Interaktionspotential aufweist (Paulzen et al. 2018; Holland und Bhogle 2013). Dennoch können durch Medikamente, welche die CYP Enzyme CYP2D6 and CYP3A4 hemmen, etwas höhere Mirtazapinkonzentrationen entstehen, da Mirtazapin hierüber verstoffwechselt wird (Timmer et al. 2000). Dieser Sachverhalt wurde in der vorliegenden Arbeit nicht mitberücksichtigt.

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich, dass Multimorbidität und Niereninsuffizienz nicht getrennt voneinander betrachtet werden können. Ein Großteil der multimorbiden Subgruppe war auch von Niereninsuffizienz betroffen. In dieser Subgruppe zeigte sich eine signifikant höhere Serumkonzentration von O-Desmethyl-Venlafaxin. Unsere Hypothese, dass multimorbide Patienten höhere Serumkonzentrationen von OD-Venlafaxin aufweisen, kann somit mit der Einschränkung, dass Niereninsuffizienz die Variable der Multimorbidität konfundiert, bestätigt werden.

5.2 Niereninsuffizienz und dosiskorrigierte Serumkonzentration von Antidepressiva

Im betrachteten Kollektiv zeigten 140 Patienten (91,5 %) eine Einschränkung der Nierenfunktion im Sinne einer Niereninsuffizienz (Girndt 2017). Die vorliegende Arbeit nutzte den Parameter der glomerulären Filtrationsrate (GFR in ml/m^3), um die Einschränkung der Nierenfunktion darzustellen, da durch einen physiologischen Abbau der Muskelmasse der Wert des Kreatinins bei geriatrischen Patienten nicht aussagekräftig ist (Mangoni und Jackson 2004). Hierbei wurden die vor der Entlassung der Patienten letzten Laborergebnisse genutzt, in welchen sowohl die Serumkonzentration als auch die Nierenfunktionsparameter zum gleichen Zeitpunkt gemessen worden waren.

In der Literatur finden sich bereits mehrere Arbeiten, welche zeigen konnten, dass eine Niereninsuffizienz zu einer erhöhten Serumkonzentration von Antidepressiva führte (Nagler et al. 2012; Troy et al. 1994). Nagler et al. (2012) konnten hierbei in ihrem Review insgesamt 28 Studien identifizieren, welche die Veränderungen in der Pharmakokinetik von Antidepressiva durch eine chronische Niereninsuffizienz bestätigen konnten. Hierbei muss allerdings erwähnt werden, dass diese Studien nur Patienten mit einer fortgeschrittenen Niereninsuffizienz, Stadium 3-5 einschlossen. Unter anderen für Venlafaxin, und seinen aktiven Metaboliten, welche ebenfalls in der vorliegenden Arbeit untersucht wurden, konnten diese Studien zeigen, dass eine Einschränkung der Niereninsuffizienz zu erhöhten Serumkonzentrationen führte und daher eine Dosisanpassung zu erfolgen hat. Es wurden in diesen Arbeiten noch weitere Antidepressiva untersucht, bei welchen sich durch eine eingeschränkte Nierenfunktion signifikante Auswirkungen auf die Serumkonzentration zeigten. Allerdings wurden diese in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht, weshalb für das Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit hierüber keine Aussage gemacht werden kann.

Troy et al. (1994) untersuchten in ihrer Arbeit die Auswirkungen von verschiedenen Stadien der Niereninsuffizienz auf Clearance und damit auch die Serumkonzentration von Venlafaxin und seinem aktiven Metaboliten. Das Patientenkollektiv wurde in eine

hämodialysepflichtige Gruppe und eine nicht- dialysepflichtige Gruppe unterteilt. Hierbei wurden aber immer nur 50 mg Venlafaxin als Einzeldosis verabreicht. Die Studie kam zu dem Ergebnis, dass gerade bei einer schweren Niereninsuffizienz eine deutlich reduzierte Clearance von Venlafaxin und damit eine Dosisanpassung von erfolgen muss. Da aber in dieser Studie nur 50 mg Venlafaxin verabreicht wurden, ist die Aussagekraft in Bezug auf den klinischen Alltag reduziert. Der antidepressive Effekt von Venlafaxin ist dosisabhängig, steigt somit auch mit höherer Dosis (Ellingrod und Perry 1994) . Die Arbeit von Troy et al. ist allerdings bereits 1994 erschienen, sodass zu diesem Zeitpunkt sicherlich viele Informationen zu Venlafaxin noch fehlten, was die niedrige Dosierung erklären kann. In der vorliegenden Arbeit wurden normal hohe Tagesdosen verabreicht (s. Tabelle 9), in welchen auch ein antidepressiver Effekt zu erwarten ist. Dementsprechend spiegeln diese Ergebnisse auch gut den klinischen Alltag wider.

Für Escitalopram zeigte sich weder zwischen der GFR und der Höhe der dosiskorrigierten Serumkonzentration noch zwischen den einzelnen Stadien der Niereninsuffizienz und der Höhe der dosiskorrigierten Serumkonzentration ein statistisch signifikanter Zusammenhang in der Korrelationsanalyse nach Spearman Rho.

Hierbei konnten im betrachteten Kollektiv bei der Untergruppe, welche Escitalopram einnahm nur 13 Patienten mit einer Stadium 2 Niereninsuffizienz und 9 Patienten mit einer Stadium 3 Niereninsuffizienz erfasst werden. Für Escitalopram konnte in vorangegangenen Arbeiten gezeigt werden, dass bei älteren Patienten erhöhte Serumkonzentrationen beobachtet wurden und daher die Empfehlung zur Dosisreduktion bestand (Unterecker et al. 2013; Reis et al. 2007). Diese Arbeiten betrachteten allerdings nicht explizit den Einfluss von Niereninsuffizienz auf die Serumkonzentration von Escitalopram und sind daher nur eingeschränkt vergleichbar mit der vorliegenden Arbeit. Die Verstoffwechslung von Escitalopram erfolgt hauptsächlich hepatisch (Hiemke und Härtter 2000). Eine Beeinflussung der dosiskorrigierten Serumkonzentration durch Niereninsuffizienz konnte in der vorliegenden Arbeit nicht gezeigt werden. Allerdings wurden auch nur Patienten mit

Stadium 2 und 3 einer Niereninsuffizienz betrachtet. Eine Aussage über die Auswirkung einer noch schwereren Niereninsuffizienz mit Stadium 4 oder 5 kann nicht getroffen werden. Zudem zeigten sich auch Unterschiede in den Gruppengröße, was die Aussagekraft zusätzlich einschränkt.

Für Sertralin zeigte sich ein statistisch signifikanter, **negativer** Einfluss der Nierenfunktion, beschrieben durch den GFR-Wert auf die Höhe der dosiskorrigierten Serumkonzentration (**p=0,017**; $r=-0,553$). Die Untergruppe von Sertralin bestand aus 18 Patienten, von welchen 1 Patient Niereninsuffizienzstadium 1 hatte, 10 Patienten Niereninsuffizienz Stadium 2 und 7 Patienten Niereninsuffizienzstadium 3. Wie auch bei den Subgruppen von Mirtazapin, Venlafaxin und Escitalopram zeigten sich große Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppengrößen. Da die Gruppengrößen von Niereninsuffizienzstadium 1 und 3 kleiner als 10 waren, sind diese Ergebnisse auch nur wenig aussagekräftig. Für das Stadium 3 zeigten sich in der vorliegenden Arbeit eine durchschnittliche, nicht-dosiskorrigierte Serumkonzentration von Sertralin, von 75,57 ng/ml bei einer Tagesdosis von im Mittel 121,88 mg, während sich bei Stadium 2 eine durchschnittliche Serumkonzentration von 42,80 ng/ml bei einer Tagesdosis von im Mittel 129,55 mg zeigte. Alle Serumkonzentrationen von Sertralin lagen im betrachteten Kollektiv innerhalb des therapeutischen Bereiches (Hiemke et al. 2018) . Es ließ sich aber eine Tendenz erkennen, dass mit steigender Einschränkung der Niereninsuffizienz geringere Tagesdosen von Sertralin zu höheren Serumkonzentrationen führten. So zeigte sich auch zwischen den einzelnen Stadien der Niereninsuffizienz und der Höhe der dosiskorrigierten Serumkonzentration von Sertralin ein statistisch signifikanter, positiver Zusammenhang ($r=0,561$; **p=0,015**).

Interessanterweise zeigte sich im Kruskal-Wallis-Test kein signifikanter Unterschied in der Höhe der dosiskorrigierten Serumkonzentration von Sertralin zwischen den einzelnen Stadien der Niereninsuffizienz. Eine Erklärung hierfür könnten wiederum die unterschiedlichen Gruppengrößen sein. Das Kollektiv mit nur 18 Patienten, welche Sertralin erhielten und eine Niereninsuffizienz hatten, war zudem auch sehr klein.

In der Literatur gibt es bisher keine Arbeit, welche den Einfluss von Niereninsuffizienz auf die Serumkonzentration von Sertralin untersuchte. Allerdings zeigten sich in einer Arbeit von Reis et al. (2009) für ältere Patienten über 65 Jahren höhere Serumkonzentrationen von Sertralin als bei jüngeren. In dieser Arbeit wurde ein mit 2998 Patienten sehr großes Kollektiv an Patienten, welche mit Sertralin behandelt wurden, betrachtet. Bei Unterecker et al. (2013), welche eine naturalistische Studie über 3 Jahre durchführten, um den Einfluss von Alter und Geschlecht auf die Serumkonzentrationen von Antidepressiva zu untersuchen, zeigten sich in der Untergruppe von Sertralin, welche 77 Patienten umfasste, ebenfalls in der Gruppe mit den älteren Patienten signifikant höhere Serumkonzentrationen. Bei beiden Arbeiten wurden allerdings die Komorbiditäten, insbesondere eine vorbestehende Niereninsuffizienz außer Acht gelassen. Daher kann nur bedingt ein Bezug zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit hergestellt werden, da nicht klar ist, durch welche Effekte sich bei den zitierten Arbeiten die höheren Serumkonzentrationen bei älteren Patienten erklärten.

Sertralin wird wie alle selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer hauptsächlich über die Leber verstoffwechselt (Hiemke und Härtter 2000). Inwiefern allerdings die höheren Serumkonzentrationen allein durch einen verminderten hepatischen Metabolismus oder doch auch durch eine Einschränkung der renalen Funktion zu verstehen ist, konnte mit der aktuellen Arbeit nicht geklärt werden. Die Hypothese, dass Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion höhere dosiskorrigierte Serumkonzentrationen von Sertralin aufwiesen, konnte aber bestätigt werden. Um eine genaue Aussage darüber treffen zu können, inwiefern sich die Serumkonzentration von Sertralin bei den verschiedenen Stadien der Niereninsuffizienz verändert, sind weitere Studien mit größeren Patientenkollektiven notwendig.

In der Subgruppe der 47 Patienten, welche Venlafaxin erhielten, zeigte sich in der Spearman´s-Rho-Korrelationsanalyse ein statistisch signifikanter, **negativer** Zusammenhang zwischen der Höhe der GFR (GFR in ml/m³) und der dosiskorrigierten

Summenserumkonzentration von Venlafaxin und seinem aktiven Metaboliten ($r=-0,535$; $p=<0,001$). Demnach zeigten sich statistisch signifikant höhere dosiskorrigierte Serumkonzentrationen von Venlafaxin und seinem Metaboliten bei niedrigeren GFR-Werten, im Sinne einer fortgeschrittenen Einschränkung der Nierenfunktion. Zudem zeigte sich auch ein statistisch signifikanter, **positiver** Zusammenhang in der Spearman's-Rho-Korrelationsanalyse in Bezug auf die Höhe der dosiskorrigierten Summenserumkonzentration von Venlafaxin und die verschiedenen Stadien der Niereninsuffizienz ($r=0,418$; $p=0,003$). Je höher das Stadium der Niereninsuffizienz und damit auch der Grad der Einschränkung der Nierenfunktion war, desto höher war auch die dosiskorrigierte Serumkonzentration von Venlafaxin und seinem Metaboliten. Zu diesen Ergebnissen kongruent ergab sich auch im Kruskal-Wallis Test ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Höhe der dosiskorrigierten Summenserumkonzentration von Venlafaxin und den unterschiedlichen Stadien der Niereninsuffizienz ($p=0,018$). In der vorliegenden Arbeit zeigte sich somit, dass mit einer zunehmenden Einschränkung der Nierenfunktion signifikant höhere dosiskorrigierte Serumkonzentrationen von Venlafaxin und seinem Metaboliten erreicht werden. Ferner zeigte sich, dass mit einer zunehmenden Einschränkung der Nierenfunktion auch niedrigere Tagesdosen von Venlafaxin verabreicht worden waren (s. Tabelle 9).

Die Elimination von Venlafaxin erfolgt überwiegend renal (Hansen et al. 2017; Troy et al. 1994). In der Arbeit von Troy et al. (1994) zeigte sich bereits vor mehreren Jahrzehnten, dass bei einer relevanten Einschränkung der Nierenfunktion die Clearance sowohl von O-Desmethyl-Venlafaxin wie auch von der Muttersubstanz verringert ist. Hierbei erhielten die Patienten allerdings nur jeweils 50mg Venlafaxin als Einzeldosis, was keiner im klinischen Alltag verwendeten realistischen Dosierung entspricht. Eine konkrete Aussage über eine Therapie mit höheren Dosen von Venlafaxin war damit nicht möglich.

Auch Sigurdsson et al. (2015) und Unterecker et al. (2013) kamen zu dem Ergebnis, dass bei älteren Patienten höhere Summenserumkonzentrationen bei Venlafaxin zu

beobachten waren. Allerdings wurden in diesen beiden Arbeiten schwerpunktmäßig die Einflüsse von Alter, Geschlecht sowie Gewicht auf die dosiskorrigierte Summenserumkonzentration von Venlafaxin betrachtet und nicht wie in der vorliegenden Arbeit eine Einschränkung der Niereninsuffizienz.

Demnach konnte in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass eine Einschränkung der Nierenfunktion zu signifikant höheren Serumkonzentrationen von Venlafaxin und seinem Metaboliten führte. Eine Dosisanpassung ist demnach notwendig und wurde vom Behandler im vorliegenden Kollektiv bereits durchgeführt (s. Tabelle 9).

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich auch für den aktiven Metaboliten von Venlafaxin, O-Desmethyl-Venlafaxin, in der Spearman's-Rho-Korrelationsanalyse ein statistisch signifikanter, negativer Zusammenhang zwischen Höhe der dosiskorrigierten Serumkonzentration und der glomerulären Filtrationsrate ($r=-0,334$; $p=0,023$). Dieses Ergebnis zeigte, dass beim betrachteten Kollektiv mit steigender Einschränkung der Nierenfunktion im Sinne einer Reduktion der GFR auch eine höhere dosiskorrigierte Serumkonzentration von O-Desmethyl-Venlafaxin vorlag.

Für O-Desmethyl-Venlafaxin gingen 46 dosiskorrigierte Serumkonzentrationen mit in die Berechnung ein. Auch hier wiesen die Gruppengrößen wieder deutliche Unterschiede auf. 7 Patienten wiesen eine Stadium 1 Niereninsuffizienz auf, 29 Patienten ein Stadium 2 sowie 10 Patienten ein Stadium 3.

Überraschenderweise zeigte sich in der Spearman's-Rho Korrelationsanalyse zwischen den einzelnen Stadien der Niereninsuffizienz und der Höhe der dosiskorrigierten Serumkonzentration von OD-Venlafaxin kein statistisch signifikanter Zusammenhang ($r=0,254$; $p=0,088$). Das statistische Ergebnis lässt durch den positiven Korrelationskoeffizienten eine Tendenz erkennen. Bei Betrachtung der einzelnen GFR-Werte und entsprechender dosiskorrigierter Serumkonzentrationen von OD-Venlafaxin zeigt sich, dass mit einer zunehmenden Einschränkung der Nierenfunktion höhere Serumkonzentrationen auftreten. Dazu passen auch die durchschnittlichen, nicht-dosiskorrigierten Serumkonzentrationen von OD-Venlafaxin, welche bei den Patienten

mit einer leichten Nierenfunktionseinschränkung (Stadium 1) 254 ng/ml betrogen und bei einer Stadium-3-Niereninsuffizienz 329 ng/ml trotz sinkender Tagesdosen. Es zeigte sich also, dass mit zunehmender Einschränkung der Nierenfunktion mit erhöhten Serumkonzentrationen von OD-Venlafaxin zu rechnen ist. Dementsprechend ist es notwendig, zum einen im klinischen Alltag eine regelmäßige Überprüfung der Serumkonzentrationen durch TDM durchzuführen. Zum anderen muss bei vorbekannter Niereninsuffizienz auf eine vorsichtige Dosisfindung sowie auch im weiteren Verlauf angepasste Dosis geachtet werden.

Die fehlende Signifikanz bei der Betrachtung der verschiedenen Stadien der Niereninsuffizienz und der Höhe der dosiskorrigierten Serumkonzentration von OD-Venlafaxin lässt sich wiederum eventuell auf die unterschiedlichen Gruppengrößen der Subgruppen zurückführen. Des Weiteren könnte auch eine Überlegung sein, dass die Spearman's- Rho Korrelationsanalyse nicht gut geeignet ist, um eine Aussage über den Einfluss der ordinalskalierten Stadien der Niereninsuffizienz auf die nominalskalierte Höhe der dosiskorrigierten Serumkonzentration von OD-Venlafaxin zu treffen. Allerdings ergab sich in der Korrelationsanalyse nach Spearman Rho für die dosiskorrigierte Summenserumkonzentration von Venlafaxin und die Stadien der Niereninsuffizienz ein signifikanter Zusammenhang.

In der vorliegenden Arbeit zeigten sich mit einer zunehmenden Einschränkung der Nierenfunktion bei sinkender GFR signifikant höhere Summenserumkonzentrationen von Venlafaxin und seinem aktiven Metaboliten sowie auch von OD-Venlafaxin allein. Zudem zeigten sich bei steigenden Stadien der Niereninsuffizienz erhöhte dosiskorrigierte Summenserumkonzentrationen von Venlafaxin bei gleichzeitig niedrigeren verabreichten Tagesdosen. Diese Arbeit konnte somit zeigen, dass bei einer zunehmenden Einschränkung der Nierenfunktion, im Sinne einer Niereninsuffizienz, eine verringerte Ausscheidung von Venlafaxin und seinem aktiven Metaboliten O-Desmethyl-Venlafaxin stattfindet. Unsere Hypothese, dass niereninsuffiziente Patienten im Vergleich zu nicht- nierensuffizienten Patienten

signifikant höhere dosiskorrigierte Serumkonzentrationen von Venlafaxin aufweisen kann demnach bestätigt werden.

Bei Betrachtung einer möglichen Auswirkung der Schwere der Niereninsuffizienz anhand des Wertes der glomerulären Filtrationsrate (GFR in ml/m^3) auf die Höhe der Serumkonzentration von Mirtazapin zeigte sich in der Spearman's-Rho-Korrelationsanalyse kein statistisch signifikantes Ergebnis, wobei sich allerdings ein Trend zeigte ($p=0,068$). So zeigten sich mit einer fortgeschritteneren Einschränkung der Nierenfunktion im Mittel höhere Serumkonzentrationen von Mirtazapin (s. Tabelle 9). Allerdings erhielt der Patient mit Niereninsuffizienz Stadium 5 nur 15 mg Mirtazapin und hatte dementsprechend auch nur eine sehr niedrige Serumkonzentration. Die niedrige Dosis, welche kaum zu einem relevanten antidepressiven Effekt führen kann, ist eventuell auf eine vom Behandler vorsichtig gewählte Dosierung zurückzuführen, aufgrund der schweren Einschränkung der Nierenfunktion.

Es erfolgte noch der Kruskal-Wallis Test für Variablen mit mehreren Ausprägungen, um einen möglichen Unterschied der dosiskorrigierten Serumkonzentrationen von Mirtazapin zwischen den einzelnen Stadien der Niereninsuffizienz abzubilden. Hierbei zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Die Gruppengrößen der einzelnen Stadien der Niereninsuffizienz waren sehr unterschiedlich, sodass die fehlende Signifikanz hierdurch bedingt sein könnte. So nahmen 4 Patienten mit einer Niereninsuffizienz Stadium 1 Mirtazapin ein, 43 Patienten mit einer Niereninsuffizienz Stadium 2, 28 Patienten mit Stadium 3 sowie 1 Patient mit Stadium 5. Eine Niereninsuffizienz Stadium 4 war in der vorliegenden Arbeit nicht vertreten.

Timmer et al. (2000) zeigten in ihrem Review, dass eine schwere Niereninsuffizienz die Ausscheidung von Mirtazapin deutlich verzögerte. Allerdings wurde in diesem Review nicht genannt, inwiefern dadurch eine Dosisanpassung notwendig war. Auch zeigten bei Timmer et al. (2000) ältere und weibliche Personen höhere Serumkonzentrationen von Mirtazapin als jüngere und männliche, wobei nicht genannt wurde, ob sich diese außerhalb der therapeutischen Bereiche befanden. In der vorliegenden Arbeit zeigte sich in keinem Stadium der Niereninsuffizienz eine mittlere Serumkonzentration,

welche außerhalb des therapeutischen Bereichs von 30-80 ng/ml lag (Hiemke et al. 2018). Auch die Tagesdosen von Mirtazapin, welche verabreicht worden waren, zeigten sich selbst für die Patienten mit den fortgeschritteneren Niereninsuffizienzstadien 2 und 3 innerhalb des angestrebten Bereichs zwischen 15 und 45 mg/Tag liegend (Davis und Wilde 1996). Die Subgruppe der Niereninsuffizienz Stadium 1 ist mit 4 Personen zu klein, um das Ergebnis eindeutig interpretieren zu können. Der Patient mit Stadium 5 einer Niereninsuffizienz erhielt nur 15mg Mirtazapin täglich und erzielte eine nicht dosiskorrigierte Serumkonzentration von 27 ng/ml, welche unterhalb des in den Consensus-Leitlinien angestrebten Bereichs lag (Hiemke et al. 2018). Da es sich aber nur um eine Person handelt, kann keine qualitative Aussage darüber gemacht werden, wie sich die Serumkonzentration von Mirtazapin bei einer schweren Niereninsuffizienz verhält, zumal auch keine Informationen über die Indikation von Mirtazapin vorlagen. Demnach kann auch keine Aussage darüber gemacht werden, inwiefern die Gabe der niedrigen Dosis im Sinne einer Dosisanpassung erfolgt war.

Letztendlich konnte in der vorliegenden Arbeit für die Patienten mit Niereninsuffizienz Stadium 2 und 3 gezeigt werden, dass die Serumkonzentrationen von Mirtazapin innerhalb des therapeutischen Bereichs lagen und dass auch die Tagesdosen normwertig waren.

Demnach konnte die Hypothese, dass sich bei niereninsuffizienten Patienten höhere dosiskorrigierte Serumkonzentrationen von niedrigerer Mirtazapin als bei nicht-niereninsuffizienten Patienten finden, für diese beiden Untergruppen nicht bestätigt werden. Eine eindeutige Aussage für alle Stadien der Niereninsuffizienz lässt sich aufgrund der kleinen Gruppengrößen und dem vollständigen Fehlen von Patienten mit Niereninsuffizienzstadium 4 nicht machen. Daher sind weitere Studien mit größeren Patientenkollektiven notwendig.

5.3 Höhe der dosiskorrigierten Serumkonzentration von Antidepressiva und Therapieergebnis

In der vorliegenden Arbeit wurden 110 Patienten (71,9 %) als remittiert entlassen.

Es zeigte sich allerdings weder für Escitalopram noch für Sertralin, Venlafaxin oder Mirtazapin ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Höhe der dosiskorrigierten Serumkonzentration und dem Therapieergebnis.

In einer Kohortenstudie von Dev et al. (2014) zeigte sich, dass das Mortalitätsrisiko bei einem älteren Patientenkollektiv mit eingeschränkter Nierenfunktion bei einer höheren Serumkonzentration von Mirtazapin und Venlafaxin niedriger war als bei einer geringeren Konzentration.

Bei Sertralin fiel in der vorliegenden Arbeit auf, dass die durchschnittliche Serumkonzentration eher niedrig war bei einem angestrebten Bereich von 10-150 ng/ml (Hiemke et al. 2018). Die eher niedrigeren Serumkonzentration lassen sich eventuell dadurch erklären, dass Sertralin ebenso wie Escitalopram eine lineare Kinetik aufweist (Hiemke und Härtter 2000). Das bedeutet, dass mit höherer Serumkonzentration auch die unerwünschten Nebenwirkungen steigen. Diese Überlegung ist allerdings rein theoretisch, da bei dem untersuchten Patientenkollektiv nicht bekannt ist, inwiefern bereits eine Dosisanpassung stattgefunden hatte. Eine Arbeit von Muijers et al. (2002) zeigte, dass Sertralin in einem Kollektiv von älteren Patienten gut toleriert wurde, ohne dass eine Dosisanpassung bei Komorbiditäten notwendig war. Auch Bondareff (2000) zeigten in ihrer Arbeit, dass Sertralin gerade bei älteren Patienten einen guten Effekt erzielte. Bei beiden Arbeiten wurden allerdings nicht der Effekt der Serumkonzentration auf das Therapieergebnis untersucht.

Bei der vorliegenden Arbeit zeigte sich im Gesamtkollektiv eine Summenserumkonzentration von Venlafaxin, welche mit 411 ng/ml (SD=164,84) etwas oberhalb des therapeutisch angestrebten Bereichs von 100-400 ng/ml lag (Hiemke et al. 2018). Dabei lag die mittlere, nicht dosiskorrigierte Serumkonzentration des Metaboliten O-Desmethyl-Venlafaxin mit 280,50 ng/ml innerhalb des angestrebten

Bereichs (Hiemke et al. 2018). Donatis et al. (2021) zeigten in ihrer Arbeit bei 52 älteren, ambulant betreuten Patienten, welche Venlafaxin erhielten, dass der beste antidepressive Effekt bei einer Serumkonzentration um die 400 ng/ml vorlag, also im oberen Teil des therapeutischen Bereichs. Bei noch höheren Werten traten in dieser Arbeit wiederum eher negative Effekte auf.

Scherf-Clavel et al. (2020a) zeigten in ihrer Arbeit bei einem Kollektiv von 338 Patienten, welche jünger als 60 Jahre waren und nur mit Venlafaxin therapiert wurden, dass die besten und schnellsten antidepressiven Effekte bei einer Serumkonzentration von über 400 ng/ml, also oberhalb des therapeutischen Bereichs bestanden. Allerdings wurden hierbei ältere Patienten sowie auch Patienten mit einer antidepressiven Kombinationstherapie außer Acht gelassen.

Auch wenn in der vorliegenden Arbeit die Summenserumkonzentration von Venlafaxin knapp oberhalb des therapeutischen Bereichs lag, so konnte doch keine statistisch signifikante Korrelation zu einem besseren Therapieergebnis hergestellt werden. Die Hypothese, dass höhere Serumkonzentrationen von Antidepressiva zu einem besseren Therapieergebnis führen, konnten wir in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigen. Eine denkbare Ursache für dieses Ergebnis ist, dass es sich bei dem betrachteten Patientenkollektiv um vulnerable ältere Patienten handelte. 49,7 % der Patienten wiesen 5 oder mehr parallel bestehende somatische Erkrankungen auf und wurden somit als multimorbide bezeichnet. Zudem zeigte sich bei 91,5 % der Patienten eine Einschränkung der Nierenfunktion. Sowohl Multimorbidität als auch Niereninsuffizienz führen höheren Serumkonzentrationen von Antidepressiva (Timmer et al. 2000; Reis et al. 2009; Troy et al. 1994). Beide Faktoren beeinflussen sich zudem auch noch gegenseitig (Shi und Klotz 2011). Bei diesen vorbekannten Erkrankungen ist demnach eine vorsichtige Dosierung erfolgt, um unerwünschte Nebenwirkungen oder gar Intoxikationen zu vermeiden, mit welchen bei solch fragilen Patienten eher zu rechnen ist (Unterecker et al. 2013). Hohe Serumkonzentrationen sind bei diesen Patienten in ihrer Auswirkung schwer einzuschätzen.

Diese Hypothese sollte demnach bei einem Patientenkollektiv, welches nicht so fragil wie das in der vorliegenden Arbeit betrachtete ist, erneut geprüft werden.

6 Limitationen

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um ein retrospektives Studiendesign unter naturalistischen Bedingungen. Dementsprechend wurde mit bereits erhobenen Daten gearbeitet. Zur Ausarbeitung lagen die Patientenakten vor. Es fehlten bei vielen Variablen einzelne Werte, welche nicht mehr erhoben werden konnten und daher die Aussagekraft dieser Arbeit einschränken.

Aufgrund des gewählten Studiendesigns können durch die Ergebnisse dieser Arbeit die Richtung eines Zusammenhangs angegeben und Arbeitshypothesen gebildet werden. Kausalzusammenhänge können mit diesem Studiendesign aber nicht hergestellt werden. Daher sind weitere Studien, vor allem in Form von Langzeitstudien notwendig, um Aussagen über eine anhaltende Wirksamkeit und Verträglichkeit einer antidepressiven Medikation bei älteren Patienten im Zusammenhang mit pharmakokinetischen Parameter machen zu können.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Auswirkung von Multimorbidität auf die dosiskorrigierte Serumkonzentration von Antidepressiva analysiert. Dieser Begriff, ebenso wie der der Polypharmazie, ist nach aktuellem Forschungsstand noch nicht eindeutig definiert (Hafezparast et al. 2021; Masnoon et al. 2017; Forman et al. 2018). In der vorliegenden Arbeit wurde Multimorbidität ab einem parallelen Bestehen von 5 Erkrankungen gewertet (Lindenberger et al. 2010). Für die Zukunft ist daher eine allgemeingültige Definition für Multimorbidität und Polypharmazie notwendig, um darauf entsprechend weitere Studien aufbauen zu können.

Insgesamt umfasste das betrachtete Patientenkollektiv 153 Personen. Dabei ergab sich eine Untergruppe von 93 Patienten, welche Mirtazapin erhielten. 53 Patienten erhielten Venlafaxin, 25 Patienten Escitalopram und 20 Sertralin. Die einzelnen Subgruppen sind relativ klein. Durch teilweise fehlende Serumkonzentrationen verkleinerten sich diese noch weiter. Bei Betrachtung der Verteilung der einzelnen Stadien der Niereninsuffizienz sowie dem Vorhandensein von Multimorbidität ergaben sich hierbei oft sehr kleine Gruppen mit weniger als 10 Patienten, sodass die

statistischen Ergebnisse nur bedingt verwertbar sind. Auch waren die Gruppengrößen teilweise sehr unterschiedlich. Durch nicht parametrische Tests wurde versucht, Extremwerte so auszugleichen. Es wurde immer die letzte Blutentnahme vor Entlassung gewertet, in welcher sowohl die Serumkonzentration der Antidepressiva als auch die Nierenfunktionsparameter bestimmt wurden. Allerdings kann keine Aussage darüber getroffen werden, inwiefern wirklich alle Serumkonzentrationen bereits im Steady-State gemessen worden waren, da keine Informationen über etwaige medikamentöse Umstellungen vorlagen.

Die vorliegende Arbeit wurde unter naturalistischen Bedingungen erstellt. Demnach kann hierdurch die Situation im klinischen Alltag gut widergespiegelt werden. Allerdings handelt es sich auch um ein sehr heterogenes Kollektiv. So wurden zwar die Komorbiditäten und Komedikationen deskriptiv dargestellt. Weitere Aspekte wie medikamentöse Interaktionen, Beeinflussung der Verstoffwechslung oder auch geschlechterspezifische Unterschiede im Metabolismus der Antidepressiva blieben unberücksichtigt. Inwiefern also Komorbiditäten und Komedikationen durch medikamentöse Interaktionen einen Einfluss auf die Serumkonzentrationen von Antidepressiva hatten, kann mit dieser Arbeit nicht gezeigt werden.

Der Einfluss von Multimorbidität und Niereninsuffizienz auf die Serumkonzentration von Antidepressiva wurde in der vorliegenden Arbeit untersucht. Jedoch können beide Punkte nicht vollständig voneinander getrennt betrachtet werden und beeinflussen sich gegenseitig.

Eine Bonferri-Korrektur wurde nicht durchgeführt. Aufgrund der Anzahl der statistischen Testungen müsste diese durchgeführt werden, um eine Alpha-Fehler Akkumulierung gänzlich auszuschließen.

7 Zusammenfassung

Die vorliegende retrospektive Untersuchung unter naturalistischen Bedingungen arbeitete mit Daten von 153 Patienten der Neurogerontopsychiatrischen Tagesklinik Würzburg in einem Zeitraum von 30.09.2014 bis 23.06.2016.

Dabei wurde zum einen geprüft, ob multimorbide Patienten und niereninsuffiziente Patienten höhere dosiskorrigierte Serumkonzentrationen der Antidepressiva Escitalopram, Sertralin, Venlafaxin und Mirtazapin aufwiesen. Bereits bekannte Ergebnisse zeigten, dass es bei älteren Menschen sowohl durch physiologische Alterungsprozesse als auch durch die Entwicklung chronischer Erkrankungen zu Veränderungen in Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Medikamenten, so auch von Antidepressiva kommt.

Zum anderen erfolgte die Untersuchung, ob hohe Serumkonzentrationen der vier genannten Antidepressiva zu einem besseren Therapieergebnis führten, da bereits gezeigt werden konnte, dass Serumkonzentrationen im oberen Teil des therapeutischen Bereichs gute antidepressive Wirksamkeit liefern.

Für die Berechnungen wurden die letzten vor Entlassung erhobenen Serumkonzentrationen der Antidepressiva sowie Nierenfunktionsparameter und die dazu am selben Tag eingenommene Tagesdosis verwendet. Um die Komedikation und die Komorbiditäten der Patienten mit zu berücksichtigen, erfolgte die Berechnung der dosiskorrigierten Serumkonzentration.

76 Patienten (49,7 %) der 153, die das betrachtete Kollektiv umfasste, wurden als multimorbide, mit mindestens 5 parallel bestehenden Komorbiditäten, eingestuft.

In der vorliegenden Arbeit zeigten sich für die dosiskorrigierte Serumkonzentration des aktiven Metaboliten O-Desmethyl-Venlafaxin statistisch signifikant höhere Konzentrationen bei der multimorbiden Subgruppe.

Für die dosiskorrigierte Summenserumkonzentration aus Venlafaxin und O-Desmethyl-Venlafaxin sowie auch für die dosiskorrigierte Serumkonzentration von Mirtazapin

ließen sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zum Vorhandensein von Multimorbidität nachweisen.

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich bei 140 Patienten eine Niereninsuffizienz (91,5 %). Für die dosiskorrigierte Konzentration von O-Desmethyl Venlafaxin sowie für die dosiskorrigierte Summenserumkonzentration aus Venlafaxin und O-Desmethyl-Venlafaxin ließen sich statistisch signifikant höhere Konzentrationen bei einer zunehmenden Einschränkung der Nierenfunktion nachweisen. Auch für Sertralin ließen sich bei zunehmender Einschränkung der Nierenfunktion höhere dosiskorrigierte Serumkonzentrationen nachweisen. Hierbei zeigte sich allerdings für O-Desmethyl-Venlafaxin und für Sertralin kein signifikanter Unterschied in der Höhe der Serumkonzentration zwischen den einzelnen Stadien der Niereninsuffizienz.

Ferner zeigte sich kein Einfluss der Höhe der dosiskorrigierten Serumkonzentration der Antidepressiva auf das Therapieergebnis in der vorliegenden Arbeit.

Mit der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass sowohl Multimorbidität als auch Niereninsuffizienz einen Einfluss auf die Verstoffwechslung und letztendlich auch die dosiskorrigierte Serumkonzentration der Antidepressiva Venlafaxin und Sertralin haben. Es konnte kein Einfluss der Serumkonzentration auf das Therapieergebnis erkannt werden. Daraus ergibt sich die Schlussfolgerung, dass bei älteren Patienten, welche von Multimorbidität oder Niereninsuffizienz betroffen sind, eine Dosisanpassung und regelmäßige Kontrollen der Serumkonzentration im Sinne eines Therapeutischen Drug Monitoring erfolgen sollten. Diese Schlussfolgerung wird dadurch gestützt, dass in der vorliegenden Arbeit eine hohe Serumkonzentration nicht mit einem besseren Therapieergebnis assoziiert war. Auch sollte eine Re-Evaluation der therapeutischen Bereiche für ältere Patienten erfolgen, um den Behandlern die Dosisfindung auch bei einem fragilen Patientenkontext zu erleichtern und unerwünschte Nebenwirkungen oder gar Intoxikationen durch Überdosierung zu vermeiden.

Zukünftig sind weitere Studien erforderlich, vor allem auch im Sinne von Längsschnittstudien, um die langfristigen Effekte einer antidepressiven Therapie bei geriatrischen Patienten abzubilden. Diese Studien müssen auch größere Kollektive umfassen, um weitere Antidepressiva zu prüfen und gültige Aussagen treffen zu können. Zudem gilt es auch weitere Einflüsse auf die Serumkonzentration von Antidepressiva beim alten Menschen zu untersuchen.

8 Anhang

8.1 Patientencharakteristika

Tabelle 10: Darstellung der psychiatrischen Hauptdiagnosen sowie Komorbiditäten (anhand des ICD-10 Kataloges) und entsprechende Patientenzahl in gültigen Prozentwerten.

ICD-Diagnosen (Hauptdiagnosen und Komorbiditäten)	Häufigkeit	Gültige Prozente
Neurokognitive Störungen		
Demenz bei Alzheimerkrankheit, mit spätem Beginn (F00.1)	13	8,5
Demenz bei Alzheimer-Krankheit, gemischte oder atypische Form (F00.2)	10	6,5
Multiinfarkt-Demenz (F01.1)	1	0,7
Demenz bei Alzheimerkrankheit, nicht näher bezeichnet (F00.9)	1	0,7
Demenz bei andernorts klassifizierten Krankheitsbildern (F02.8)	1	0,7
Demenz bei primärem Parkinsonsyndrom (F02.3)	2	1,3
Organisch depressive Störungen		
Organisch affektive Störung (F06.3)	27	17,6
Organische Angststörung (F06.4)	3	2,0
Leichte kognitive Störung (F06.7)	7	4,6
Psychische Störungen durch psychotrope Substanzen		
Schädlicher Alkoholgebrauch (F10.1)	1	0,7
Alkoholabhängigkeitssyndrom (F10.2)	7	4,6
Opiatabhängigkeit (F11.2)	2	1,3
Schädlicher Gebrauch von Sedativa/ Hypnotika (F13.1)	1	0,7
Abhängigkeitssyndrom durch Sedativa/Hypnotika (F13.1)	14	9,2
Schizophrenie und Wahnhafte Störungen		
Katatone Schizophrenie (F20.2)	1	0,7
Schizoaffektive Störung, ggw. depressiv (F25.1)	7	4,6
Schizoaffektive Störung, gemischt (F25.2)	2	1,3
Bipolare Störungen		

Bipolar affektive Störung, ggw. manische Episode ohne psychotische Symptome (F31.1)	1	0,7
Bipolar affektive Störung, ggw. schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome (F 31.4)	9	5,9
Bipolare affektive Störung, ggw. gemischte Episode (F31.6)	3	2,0
Einzelne depressive Episoden		
Mittelschwere depressive Episode (F32.1)	3	2,0
Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome (F32.2)	25	16,3
Depressive Episode mit psychotischen Symptomen (F32.3)	2	1,3
Rezidivierende depressive Erkrankung		
Rezidivierende depressive Störung, mit gegenwärtig mittelschwerer Episode (F33.1)	1	0,7
Rezidivierende depressive Störung, mit schwerer Episode ohne psychotische Symptome (F33.2)	69	45,1
Rezidivierende depressive Störung mit schwerer Episode mit psychotischer Symptomatik (F33.3)	5	3,3
Angststörungen		
Panikstörung; Agoraphobie (F40.0)	2	1,3
Soziale Phobie (F40.1)	4	2,6
Spezifische Phobien (Sturzangst) (F40.2)	2	1,3
Generalisierte Angststörung (F41.1)	4	2,6
Zwangsstörung		
Zwangsstörung, vorw. Zwangsgedanken oder Grübelzwang (F42.0)	2	1,3
Posttraumatische Belastungsstörung		
Posttraumatische Belastungsstörung (F43.1)	1	0,7
Somatoforme Störung		
Somatisierungsstörung (F.45.0)	2	1,3
Chronifizierte Schmerzstörung (F45.41)	7	4,6
Persönlichkeitsstörung		
Ängstliche (vermeidende) Persönlichkeitsstörung (F60.6)	1	0,7

Kombinierte Persönlichkeitsstörung (F61.0)	1	0,7
Kleptomanie (F63.2)	1	0,7
Einfache Aktivitäts -und Aufmerksamkeitsstörung, adultes ADHS (F90.0)	3	2,0
Chronische motorische oder vokale Tic-Störung (F95.1)	1	0,7

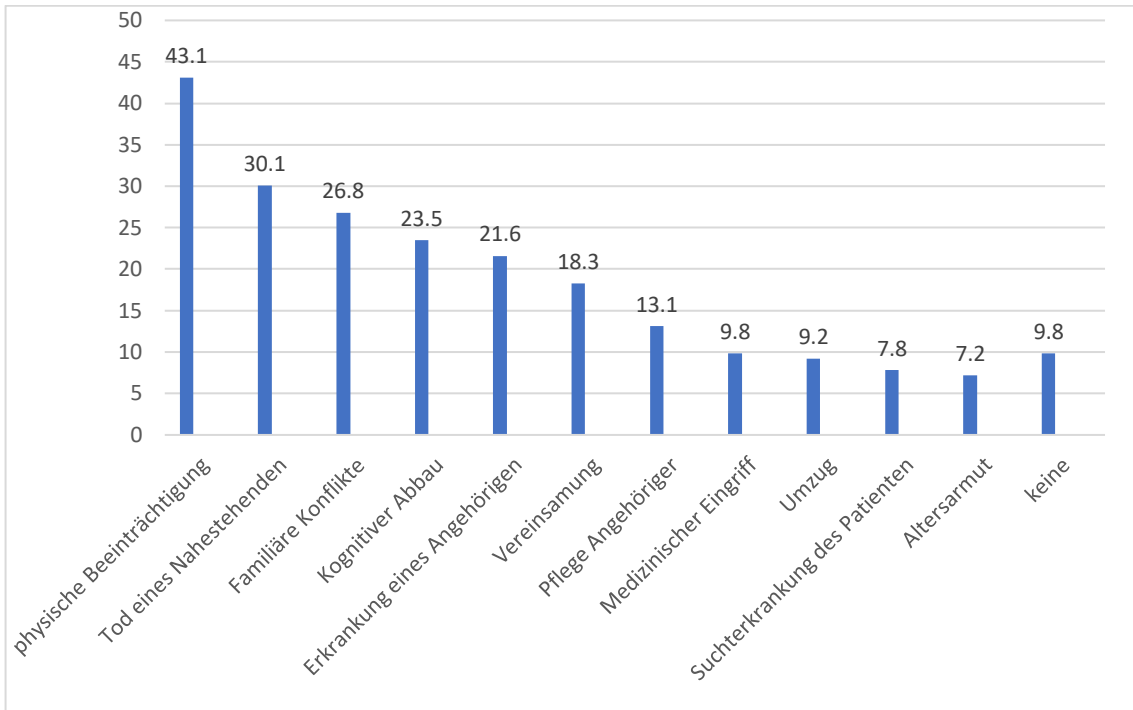


Abbildung 11: Grafische Darstellung der prozentualen Verteilung (%) und der Häufigkeiten der psychosozialen Risikofaktoren im untersuchten Patientenkollektiv.

Tabelle 11: Übersicht über die nach betroffenen Organsystemen geordneten somatischen Komorbiditäten und deren Anzahl im betrachteten Patientenkollektiv.

Erkrankung	Anzahl der im Kollektiv betroffenen Patienten
Nephropathie	
Chronische Niereninsuffizienz	140 (91,5 %)
Andere Nephropathien	1 (0,7 %)
Kardiovaskuläre Erkrankung	
Arterielle Hypertonie	106 (69,3 %)
KHK (Koronare Herzkrankheit)	17 (11,1 %)
Z.n. Myokardinfarkt	10 (6,5 %)
Herzinsuffizienz	9 (5,9 %)
Störung des kardialen Reizleitungssystems	12 (7,8 %)
Sinustachykardie	1 (0,7 %)
Mikro-/Makroangiopathie	31 (20,3 %)
pAVK	2 (1,3 %)
Aortenaneurysma	6 (3,9 %)
Vaskulitis	1 (0,7 %)
Vorhofflimmern	19 (12,4 %)
Herzklappenstenose	4 (2,6 %)
Chronisch venöse Insuffizienz	5 (3,3 %)
Lungenembolie	4 (2,6 %)
Vaskuläre Enzephalopathie	4 (2,6 %)
Neurologische Erkrankung	
Z.n. cerebraler Ischämie	17 (11,1 %)
Z.n. TIA (transitorische ischämische Attacke)	15 (9,8 %)
Epilepsie	3 (2,0 %)
Morbus Parkinson	6 (3,9 %)
Spinalkanalstenose	13 (8,5 %)
Polyneuropathie	10 (6,5 %)
Restless-Legs-Syndrom	5 (3,3 %)

Hepatopathie	
Zirrhose	1 (0,7 %)
Andere Lebererkrankungen	1 (0,7%)
Lungenerkrankung	
COPD (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)	8 (5,2 %)
Asthma	7 (4,6 %)
Andere Lungenerkrankungen	1 (0,7 %)
Stoffwechselstörung	
Diabetes mellitus	30 (19,6 %)
Fettstoffwechselstörungen	39 (25,5 %)
Hypercholesterinämie	35 (22,9 %)
Hypothyreose	37 (24,2 %)
Muskuloskelettale Erkrankung	
Arthrose	25 (16,3 %)
Osteoporose	14 (9,2 %)
Autoimmunerkrankungen	
Arthritis	6 (3,9 %)
Psoriasis	3 (2,0 %)
Hämatologische Erkrankung	
Anämie	8 (5,2 %)
Gastrointestinale Erkrankungen	
Gastroösophagealer Reflux	7 (4,6 %)
Andere gastrointestinale Erkrankungen	3 (2,0 %)
Ophthalmologische Erkrankung	
Glaukom	3 (2,0 %)
Katarakt	7 (4,6 %)
Ohrenerkrankung	
Schwerhörigkeit	7 (4,6 %)
Tinnitus	3 (2,0 %)
Tumorerkrankungen	14 (9,2 %)
Urologische Erkrankungen	

Benigne Prostatahyperplasie	12 (7,8 %)
Harn-/Stuhlinkontinenz	9 (5,9 %)
Schlafapnoe	8 (5,2 %)
Sonstige Erkrankungen	42 (27,5 %)

Tabelle 12: Übersicht über die nach Wirkstoffgruppen geordnete nicht-psychopharmakologische Komedikation sowie deren Anzahl im betrachteten Patientenkollektiv.

Medikation nach Wirkklassen	Anzahl der Patienten
Antihypertonika insgesamt	108 (70,6 %)
ACE-Hemmer	55 (35,9 %)
AT1-Rezeptorantagonisten	35 (22,9 %)
Betablocker	64 (41,8 %)
Calciumkanalblocker	33 (21,6 %)
Antikoagulation/ Thrombozytenfunktionshemmung	65 (42,5 %)
ASS	38 (24,8 %)
Adenosinrezeptorantagonisten	3 (2,0 %)
Marcumar	13 (8,5 %)
Rivaroxaban	10 (6,5 %)
Protonenpumpenhemmer	77 (50,3 %)
Diuretika	62 (40,5 %)
Schilddrüsenhormonsubstitution	51 (33,3 %)
M. Parkinson Medikation	9 (5,9 %)
Levodopa	8 (5,2 %)
Antidiabetika	21 (13,7 %)
Insulin	6 (3,9 %)
Metformin	17 (11,1 %)
Sitagliptin	8 (5,2 %)
Statine	54 (35,3 %)
Antirheumatika	8 (5,2 %)
Prednisolon	7 (4,6 %)
MTX	1 (0,7 %)
Leflunomid	3 (2,0 %)
Humira	1 (0,7 %)
Alpha-Rezeptorblocker	8 (5,2 %)

Hormone	4 (2,6 %)
Estradiol	2 (1,3 %)
Progesteron	1 (0,7 %)
Urostatikum	6 (3,9 %)
Allopurinol	6 (3,9 %)
Analgetika	8 (5,2 %)
Ibuprofen	1 (0,7 %)
Novaminsulfon	1 (0,7 %)
Tilidin	1 (0,7 %)
Tramadol	1 (0,7 %)
Vitaminpräparate	46 (30,1 %)
Vigantolekten	17 (11,1 %)
Sympathomimetika/ Muskarinrezeptorantagonisten	13 (8,5 %)
Sonstige	50 (32,7 %)
Makrogol	20 (13,1 %)
Bisphosphonate	1 (0,7 %)

8.2 Tagesdosen und Serumkonzentrationen der Psychopharmaka im Kollektiv

Tabelle 13: Übersicht über die Häufigkeit (N), die Serumkonzentrationen (ng/ml) sowie die Tagesdosen (mg) der Psychopharmaka, welche nicht in die statistischen Berechnungen mit einbezogen wurden.

Klasse	Psychopharmakon	N	Mittlere Tagesdosis	Mittlere Serumkonzentration
SNRI	Duloxetin	5 (3,3 %)	60 mg/Tag (SD=25,10)	44 ng/ml (SD=25,10)
Trizyklikum	Amitriptylin	11 (7,2 %)	100 mg/ Tag (SD=29,07)	146 ng/ml Summenspiegel (SD=47,83)
Anxiolytikum	Pregabalin	22 (14,4 %)	150 mg/ Tag (SD=71,33)	2,4 µg/ml (SD=1,77)
Stimmungsstabilisator	Lamotrigin	7 (4,6 %)	175 mg/ Tag (SD=66,14)	4,3 mg/L (SD=1,52)
	Lithium	11 (7,2 %)	675 mg/ Tag (SD=156,16)	0,68 mmol/L (SD=0,13)
Antipsychotika zur augmentativen Therapie	Risperidon	16 (10,5 %)	1,98 mg/Tag (SD=1,39)	22,85 ng/ml Summenspiegel (SD=16,12)
	Quetiapin retard	50 (32,7 %)	200 mg/ Tag (SD=181,19)	84,5 ng/ml (SD=115,49)

	Quetiapin unretardiert	26 (17 %)	62,5 mg(SD =60,42)	47 ng/ml (SD=75,68)
--	------------------------	-----------	--------------------	---------------------

Tabelle 14: Übersicht über die die Häufigkeit (N), die Serumkonzentrationen (ng/ml) sowie die Tagesdosen (mg) der im Kollektiv selten (N<10) verordneten Psychopharmaka.

Klasse	Psychopharmakon	N	Mittlere Tagesdosis	Mittlere Serumkonzentration
Antidepressiva	Agomelatin	7 (4,6 %)	25 mg/Tag	Nicht messbar
	Clomipramin	1 (0,7 %)	150 mg/Tag	77 ng/ml; Norclomipramin: 328 ng/ml; Plasmasummen- spiegel: 405 ng/ml
	Doxepin	1 (0,7 %)	100 mg/Tag	Fehlt
	Trimipramin	1 (0,7 %)	25 mg/Tag	Fehlt
	Atomoxetin	1 (0,7 %)	60 mg/Tag	310 ng/ml
	Bupropion	3 (2,0 %)	300 mg/Tag (IQR: 150- 300 mg/Tag)	Fehlt
	Fluoxetin	1 (0,7 %)	30 mg/Tag	489 ng/ml
	Vortioxetin	1 (0,7 %)	20 mg/Tag	Fehlt
	Trazodon	1 (0,7 %)	100 mg/Tag	Fehlt
Stimmungs- stabilisator	Carbamazepin	2 (1,3 %)	600 mg/Tag	4,5 mg/L

Augmentation d. depressiven Therapie/Antipsychotikum	Amisulprid	3 (2,0 %)	250 mg/Tag	147,5 ng/ml
	Aripiprazol	4 (2,6 %)	17,5 mg/Tag	217,5 ng/ml
	Clozapin	2 (1,3 %)	162,5 mg/Tag	226,5 ng/ml
	Olanzapin	1 (0,7 %)	20 mg/Tag	61 ng/ml
	Perazin	2 (1,3 %)	175 mg/Tag	93 ng/ml
	Sulpirid	1 (0,7 %)	100 mg	Fehlt
	Flupentixol	1 (0,7 %)	10 mg/Tag	9,6 ng/ml
	Perphenazin	1 (0,7 %)	28 mg/Tag	5,3 ng/ml
	Pipamperon	1 (0,7 %)	80 mg/Tag	314 ng/ml

Tabelle 15: Darstellung der im betrachteten Patientenkollektiv vorkommenden psychopharmakologischen Kombinationstherapien sowie deren Anzahl (N).

Kombinationen	N
Mirtazapin, Venlafaxin	34 (22,2 %)
Mirtazapin, Quetiapin retard	25 (16,3 %)
Escitalopram, Mirtazapin	18 (11,8 %)
Mirtazapin, Venlafaxin, Quetiapin retard	11 (7,2 %)
Mirtazapin, Quetiapin retard, Pergabalin	7 (4,6 %)
Mirtazapin, Quetiapin, Quetiapin retard	7 (4,6 %)

8.3 Ergänzende Analysen

In der vorliegenden Arbeit wurden weitere Analysen erhoben, um das Patientenkontinuum der Neurogerontopsychiatrischen Tagesklinik zu charakterisieren. Diese werden im Folgenden dargestellt:

8.3.1 Psychosoziale Belastungsfaktoren im Alter

Anzahl an psychosozialen Belastungsfaktoren und Schwere des depressiven Syndroms

Es zeigte sich in der Spearman's-Rho-Korrelationsanalyse kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Höhe des GDS-Scores bei Aufnahme und dem Vorhandensein von mehreren psychosozialen Belastungsfaktoren ($N=130$; $r=0,12$; $p=0,17$). Auch zwischen dem Wert des Hamilton-Scores bei Aufnahme und dem Vorhandensein von mehreren psychosozialen Belastungsfaktoren konnte in der Spearman's-Rho-Korrelationsanalyse kein statistisch signifikanter Zusammenhang gefunden werden ($N=153$; $r=0,17$; $p=0,18$).

Psychosoziale Risikofaktoren und Behandlungsdauer

Zwischen der Anzahl an Belastungsfaktoren und der Länge der Therapie zeigte sich in der Spearman's Rho Korrelationsanalyse kein statistisch signifikanter Zusammenhang ($N=153$; $r=-0,081$; $p=0,226$). Zudem wurde der Mann-Whitney-U Test durchgeführt. Auch hier zeigte sich kein statistisch signifikantes Ergebnis ($p=0,226$).

Psychosoziale Risikofaktoren und Behandlungsergebnis

Es zeigte sich keine statistisch signifikante Korrelation in der Spearman's Rho Korrelationsanalyse zwischen der Anzahl der psychosozialen Belastungsfaktoren und dem Ergebnis des bei Entlassung erhobenen fachärztlichen Befundes ($N=153$; $r=0,048$; $p=0,538$). Auch der Mann-Whitney-U Test zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied im Behandlungsergebnis zwischen den Subgruppen der Patienten mit mehreren psychosozialen Belastungsfaktoren und denen mit nur einem oder keinem Belastungsfaktor für die Entwicklung einer Altersdepression ($p=0,682$).

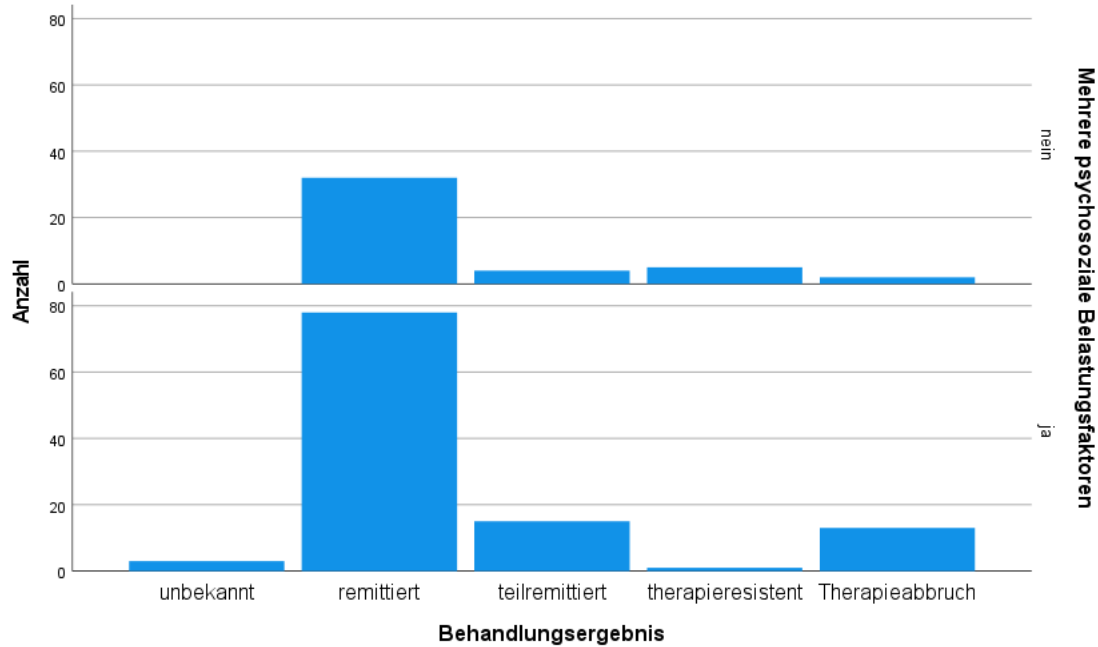


Abbildung 12: Darstellung des Zusammenhanges zwischen dem Vorhandensein mehrerer psychosozialer Risikofaktoren (>1) und dem in Gruppen eingeteilten Therapieergebnis anhand des fachärztlich erhobenen psychopathologischen Befundes bei Entlassung sowie entsprechende Anzahl der Patienten.

Psychosoziale Risikofaktoren und Anzahl an Psychopharmaka

Ebenso fand sich in der Spearman's-Rho Korrelationsanalyse kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl an psychosozialen Risikofaktoren für die Entwicklung einer geriatrischen Depression und der Anzahl an verordneten Psychopharmaka bei Entlassung (N=153; $r=0,026$; $p=0,747$).

Anzahl der psychosozialen Risikofaktoren und depressive Symptome bei Entlassung

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang in der Spearman's Rho-Korrelationsanalyse zwischen dem Wert im GDS-Score bei Entlassung und der Anzahl der psychosozialen Risikofaktoren (N=87; $r=0,023$; $p=0,836$). Ergänzend wurde der Mann-Whitney-U Test durchgeführt. Hier zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p=0,834$)

Ebenso konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Höhe des Hamilton-Scores bei Entlassung und der Anzahl der psychosozialen Risikofaktoren in

der Spearman´s-Rho-Korrelationsanalyse nachgewiesen werden (N=94; $r=0,028$; $p=0,792$).

Auch hier zeigte sich im Mann-Whitney-U Test kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p=0,790$).

8.3.2 Somatische Multimorbidität und depressives Syndrom

Prävalenz von Diabetes und Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei Patienten mit depressiven Episoden

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang in der Spearman´s-Rho-Korrelationsanalyse zwischen dem Vorhandensein einer depressiven Episode und dem Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen (N=153; $r=0,045$; $p=0,581$).

Ebenso zeigte die Spearman´s-Rho-Korrelationsanalyse keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Subgruppe der an Diabetes mellitus erkrankten Patienten und der Patienten mit depressiven Episoden (N=153; $r=-0,040$; $p=0,982$).

Herz-Kreislauf-Erkrankungen und dosiskorrigierte Serumkonzentration von Mirtazapin

Der Mann-Whitney-U-Test zeigte keinen signifikanten Gruppenunterschied der dosiskorrigierten Serumkonzentration von Mirtazapin zwischen den Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen und der Gruppe ohne Herz-Kreislauf-Erkrankungen ($p=0,078$).

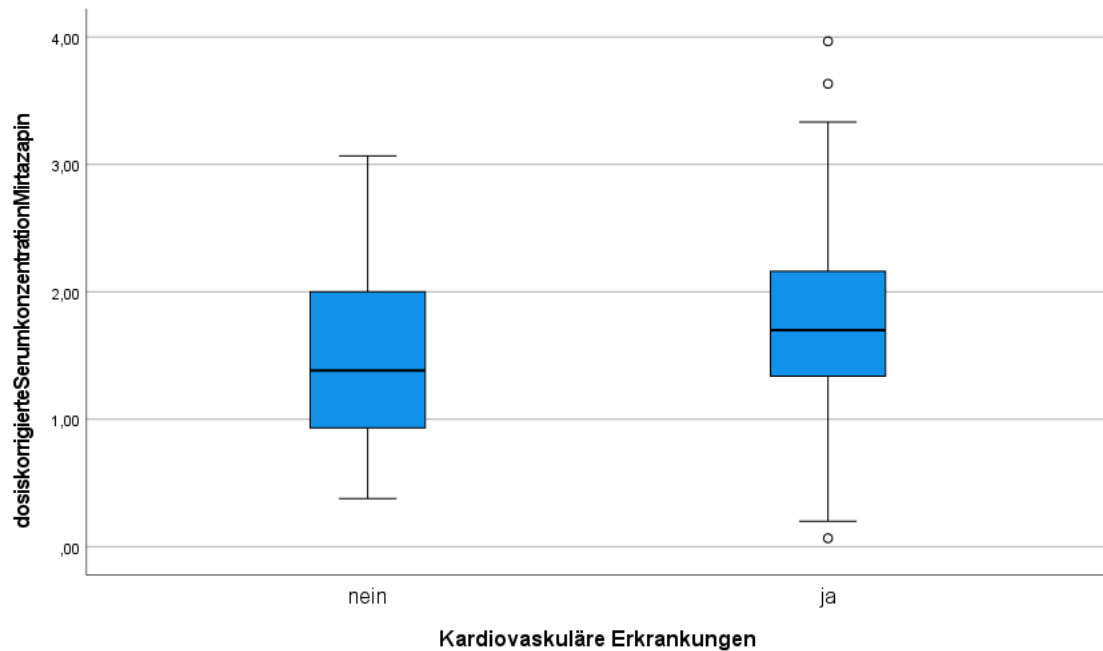


Abbildung 13: Bildliche Darstellung des Zusammenhanges zwischen dem Vorhandensein von kardiovaskulären Erkrankungen und der Höhe der dosiskorr. Serumkonzentration von Mirtazapin (ng/ml/mg Tagesdosis).

Somatische Multimorbidität und Behandlungsdauer der psychiatrischen Erkrankung

Zwischen der Variablen der Behandlungsdauer und der Variablen der Multimorbidität zeigte sich in der Spearman´s-Rho-Korrelationsanalyse kein statistisch signifikanter Zusammenhang (N=153; $r=-0,103$; $p=0,205$).

Somatische Multimorbidität und Therapieergebnis der psychiatrischen Erkrankung

Zwischen der Variablen der Multimorbidität und der des Behandlungsergebnisses, nach fachärztlich psychopathologischem Befund (1 = Remission, 2 = partielle Remission, 3 = Therapieresistenz, 4 = Therapieabbruch), zeigte sich in der Spearman´s-Rho-Korrelationsanalyse kein statistisch signifikanter Zusammenhang (N=153; $r=0,050$; $p=0,537$).

Ferner wurde mit der Spearman´s-Rho-Korrelationsanalyse untersucht, ob sich zwischen den Ergebnissen im GDS und HAMD bei Entlassung und der Subgruppe der multimorbiden Patienten ein statistisch signifikanter Zusammenhang fand. Hierbei

zeigte sich keine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Subgruppe der multimorbiden Patienten und dem GDS Wert bei Entlassung (N=153; $r=0,20$; $p=0,06$). Bei Betrachtung des Wertes im HAMD bei Entlassung und dem Vorhandensein von somatischer Multimorbidität ließ sich ein statistisch signifikanter, positiver Zusammenhang feststellen (N=94; $r=0,21$; $p=0,04$).

8.3.3 Schwere des depressiven Syndroms und Therapieergebnis

Psychologische Testskalen und Therapieergebnis

Zwischen dem Wert des GDS-Scores bei Aufnahme der Patienten und dem Therapieergebnis nach fachärztlichem Befund konnte ein der Spearman's-Rho Korrelationsanalyse ein statistisch signifikant positiver Zusammenhang festgestellt werden (N=153; $r=0,202$; $p=0,021$).

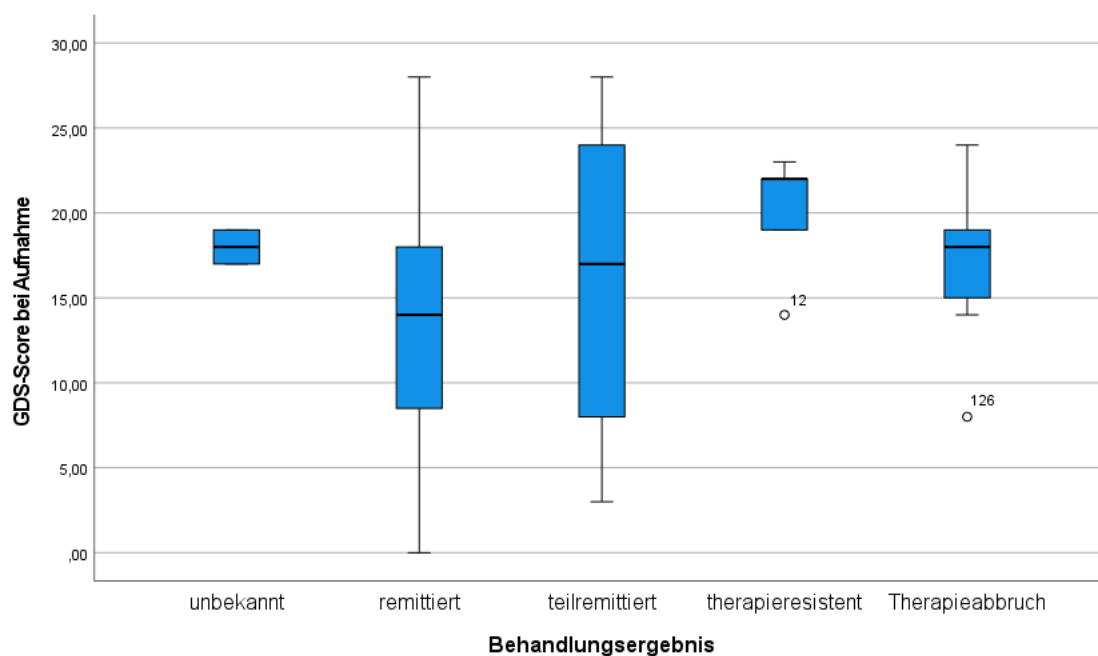


Abbildung 14: Grafische Darstellung des Zusammenhanges zwischen den Werten im GD-Score bei Aufnahme und dem Behandlungsergebnis anhand des fachärztlich erhobenen psychopathologischen Befundes bei Entlassung.

Zwischen dem Hamilton-Testergebnis bei Aufnahme der Patienten und dem Ergebnis der Behandlung nach fachärztlich erhobenem Befund konnte in der Spearman's-Rho-Korrelationsanalyse kein statistisch signifikanter Zusammenhang erkannt werden (N=132; $r=0,118$; $p=0,176$).

Eine statistisch signifikant positive Korrelation ergibt die Spearman´s-Rho-Korrelationsanalyse zwischen dem Wert des GDS-Scores bei Entlassung aus der Klinik und dem Therapieergebnis nach fachärztlicher Einschätzung (N=87; $r=0,278$; $p=0,009$)

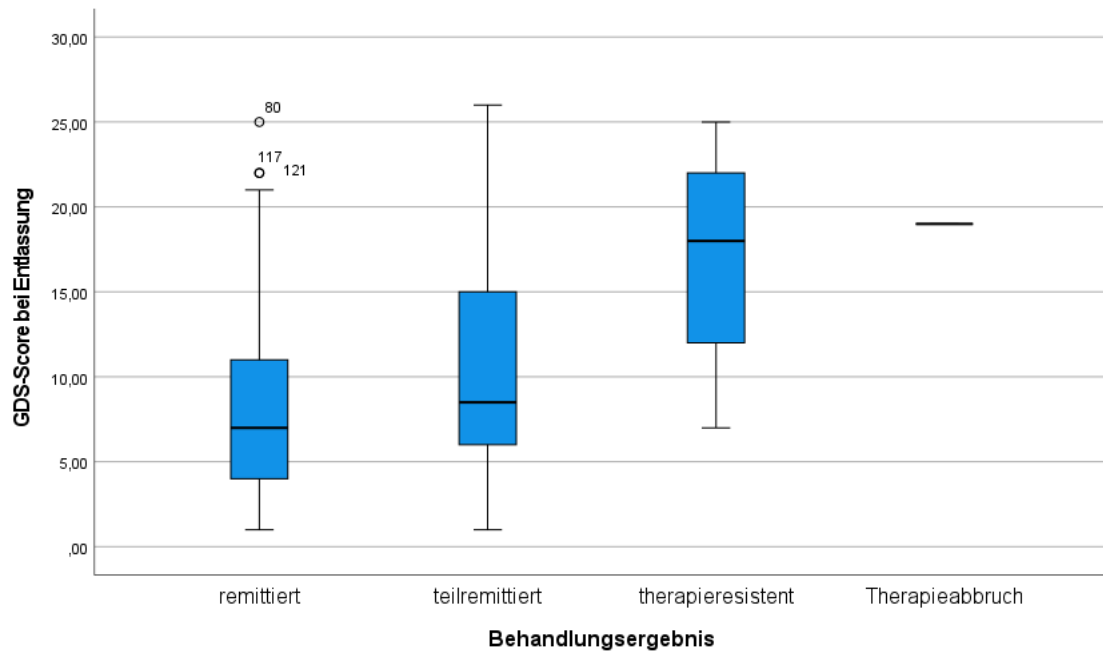


Abbildung 15: Grafische Darstellung des Zusammenhanges zwischen den Werten im GD-Score bei Entlassung und dem Behandlungsergebnis anhand des fachärztlich erhobenen psychopathologischen Befundes bei Entlassung.

Des Weiteren zeigte die Spearman´s-Rho-Korrelationsanalyse einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Hamilton-Testergebnis bei Entlassung und dem Behandlungsergebnis nach fachärztlichem Befund (N=94; $r=0,322$; $p=0,002$).

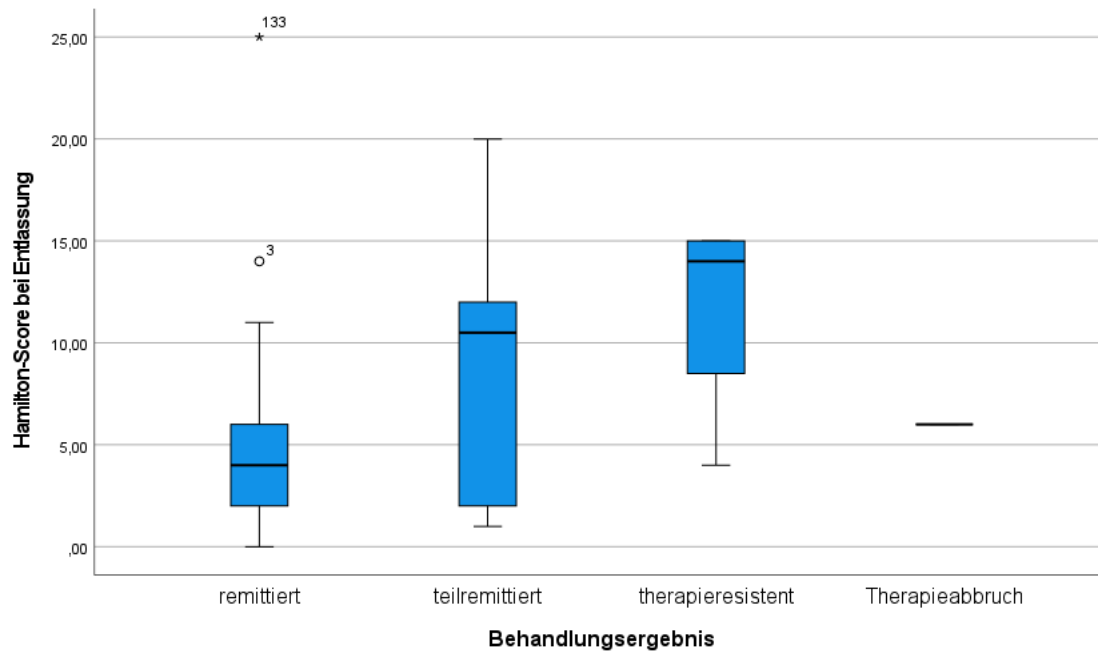


Abbildung 16: Grafische Darstellung des Zusammenhanges zwischen den Werten im Hamilton-Score bei Entlassung und dem Behandlungsergebnis anhand des fachärztlich erhobenen psychopathologischen Befundes bei Entlassung.

Psychologische Testskalen und Anzahl der Psychopharmaka bei Entlassung

Die Spearman´s-Rho-Korrelationsanalyse zeigte zwischen dem Wert des GDS-Scores bei Entlassung und der Anzahl der Psychopharmaka im Entlassbrief keinen statistisch signifikanten Zusammenhang (N=84; $r=0,046$; $p=0,675$). Ferner zeigte sich in der Spearman´s- Rho-Korrelationsanalyse auch zwischen dem Wert des Hamilton-Scores bei Entlassung und der Zahl der Psychopharmaka bei Therapieende keine statistisch signifikante Korrelation (N=94; $r=0,125$; $p=0,230$).

8.3.4 Episodendauer der psychiatrischen Erkrankung

Episodendauer und Therapieergebnis

Die Spearman´s-Rho-Korrelationsanalyse zeigte keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Dauer der Krankheitsepisode und dem Therapieergebnis anhand des fachärztlich erhobenen Befundes (N=147; $r=-0,048$; $p=0,562$).

Ferner wurde noch untersucht, ob sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Ergebnis im GDS bei Aufnahme beziehungsweise bei Entlassung und der

Episodendauer fand. Auch hierbei konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang erkannt werden (GDS-Aufnahme: N=147; r=0,00; p=0,99, GDS-Entlassung: N=87; r=0,02; p=0,86).

Episodendauer und Anzahl der Psychopharmaka

Die Spearman's-Rho-Korrelationsanalyse zeigte eine statistisch signifikante, negative Korrelation zwischen der Dauer der Episode der psychischen Erkrankung und der Anzahl an Psychopharmaka bei Entlassung (N=153; r=-0,233; **p=0,000**). Zur weiteren Analyse erfolgte noch der Kruskal-Wallis-Test als nicht parametrisches Verfahren für Variablen mit mehr als zwei Ausprägungen. Hierbei zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied $H(69)=64,732$; p=0,623).

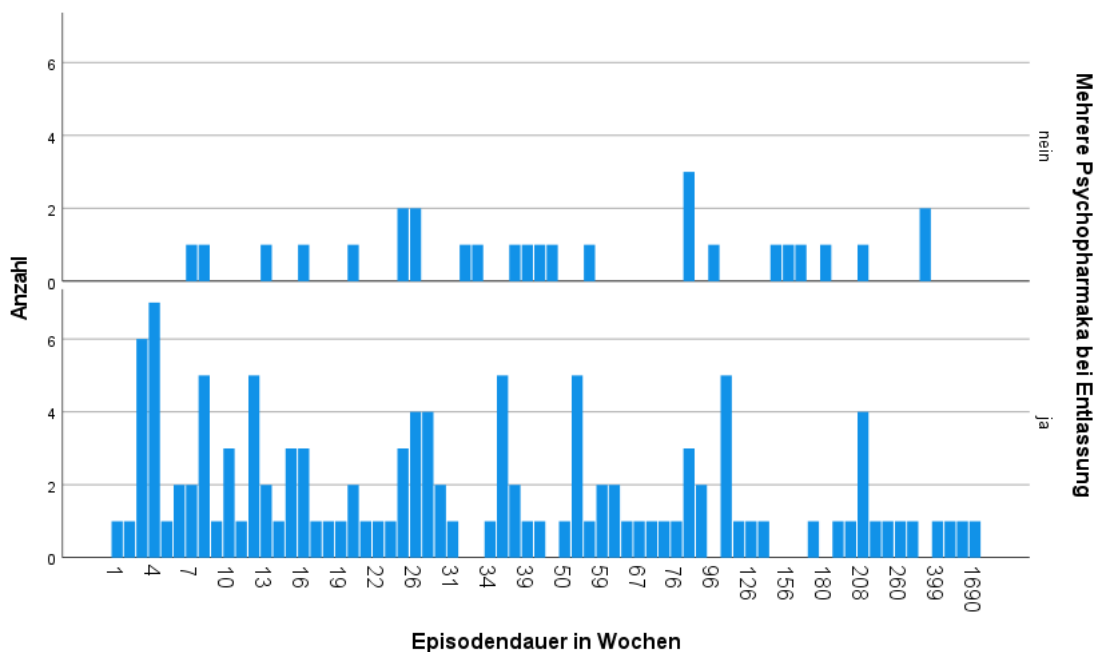


Abbildung 17: Grafische Darstellung des Zusammenhanges zwischen einer psychopharmakologischen Therapie mit mehreren Psychopharmaka (N>1), sowie der Anzahl an Psychopharmaka und der Dauer der Krankheitsepisode in Wochen.

9 Literaturverzeichnis

- dgppn Zahlen und Fakten der Psychiatrie und Psychotherapie, Stand: Juli 2019. URL: <https://www.google.de/search?q=dgppn+verweildauer+station%C3%A4r+2019&spell=1&sa=X&ved=0ahUKewjDv-iR89viAh-VFJVAKHXaWC6sQBQgrKAA&biw=1280&bih=607>, zuletzt geprüft am 15.12.2022.
- Alexopoulos GS, Chester JG. Outcomes of geriatric depression. *Clin Geriatr Med.* 1992;8(2):363-376.
- Alexopoulos GS, Katz IR, Reynolds CF 3rd, Carpenter D, Docherty JP; Expert Consensus Panel for Pharmacotherapy of Depressive Disorders in Older Patients. The expert consensus guideline series. Pharmacotherapy of depressive disorders in older patients. *Postgrad Med.* 2001;Spec No Pharmacotherapy:1-86.
- Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, et al. Recovery in geriatric depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1996;53(4):305-312. doi:10.1001/archpsyc.1996.01830040039008.
- Alexopoulos GS, Streim J, Carpenter D, Docherty JP; Expert Consensus Panel for Using Antipsychotic Drugs in Older Patients. Using antipsychotic agents in older patients. *J Clin Psychiatry.* 2004;65 Suppl 2:5-104.
- Alexopoulos GS, Young RC, Abrams RC, Meyers B, Shamoian CA. Chronicity and relapse in geriatric depression. *Biol Psychiatry.* 1989;26(6):551-564. doi:10.1016/0006-3223(89)90080-2.
- Anttila SA, Leinonen EV. A review of the pharmacological and clinical profile of mirtazapine. *CNS Drug Rev.* 2001;7(3):249-264. doi:10.1111/j.1527-3458.2001.tb00198.x
- Aziz R, Steffens DC. What are the causes of late-life depression?. *Psychiatr Clin North Am.* 2013;36(4):497-516. doi:10.1016/j.psc.2013.08.001.
- Barnow S, Linden M. Wollen alte Menschen sterben? Suizidalität und Lebensüberdruss im hohen Alter. Ergebnisse der Berliner Altersstudie (BASE) [Do old persons wish to die? Suicidal tendencies and weariness of life in old age. Results of the Berlin Aging Study (BASE)]. *Fortschr Med Orig.* 2001;119(1):33-36.
- Barry LC, Abou JJ, Simen AA, Gill TM. Under-treatment of depression in older persons. *J Affect Disord.* 2012;136(3):789-796. doi:10.1016/j.jad.2011.09.038.
- Benkert; Hippus (2015): Kompendium der psychiatrischen Pharmakotherapie. Berlin: Springer.
- Benkert, Otto (2015): Pocket Guide Psychopharmaka von A bis Z. 3., vollst. Überarb.. und aktual. Auflage. Berlin: Springer.
- Bertram L, Böckenhoff A, Demuth I, et al. Cohort profile: The Berlin Aging Study II (BASE-II). *Int J Epidemiol.* 2014;43(3):703-712. doi:10.1093/ije/dyt018.
- Boessen R, Groenwold RH, Knol MJ, Grobbee DE, Roes KC. Comparing HAMD(17) and HAMD subscales on their ability to differentiate active treatment from placebo in randomized controlled trials. *J Affect Disord.* 2013;145(3):363-369. doi:10.1016/j.jad.2012.08.026.
- Bondareff W, Alpert M, Friedhoff AJ, Richter EM, Clary CM, Batzar E. Comparison of sertraline and nortriptyline in the treatment of major depressive disorder in late life. *Am J Psychiatry.* 2000;157(5):729-736. doi:10.1176/appi.ajp.157.5.729.
- Bowie MW, Slattum PW. Pharmacodynamics in older adults: a review. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2007;5(3):263-303. doi:10.1016/j.amjopharm.2007.10.001.
- Bramesfeld A, Adler G, Brassen S, Schnitzler M. Day-clinic treatment of late-life depression. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2001;16(1):82-87. doi:10.1002/1099-1166(200101)16:1<82::aid-gps281>3.0.co;2-g.
- Bresee LC, Majumdar SR, Patten SB, Johnson JA. Prevalence of cardiovascular risk factors and disease in people with schizophrenia: a population-based study. *Schizophr Res.* 2010;117(1):75-82. doi:10.1016/j.schres.2009.12.016.

- Calero MD, Galiano MP. Utilidad de la evaluación de la plasticidad cognitiva en el diagnóstico diferencial del deterioro cognitivo y la pseudodemencia por depresión [Usefulness of cognitive plasticity evaluation in the differential diagnosis of cognitive impairment and depression-induced pseudo-dementia]. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2009;44(6):323-330. doi:10.1016/j.regg.2009.06.012.
- Castberg I, Skogvoll E, Spigset O. Quetiapine and drug interactions: evidence from a routine therapeutic drug monitoring service. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(10):1540-1545. doi:10.4088/jcp.v68n1011.
- Celano CM, Daunis DJ, Lokko HN, Campbell KA, Huffman JC. Anxiety Disorders and Cardiovascular Disease. *Curr Psychiatry Rep*. 2016;18(11):101. doi:10.1007/s11920-016-0739-5.
- Cellini L, De Donatis D, Zernig G, et al. Antidepressant efficacy is correlated with plasma levels: mega-analysis and further evidence. *Int Clin Psychopharmacol*. 2022;37(2):29-37. doi:10.1097/YIC.0000000000000386.
- Chang SC, Pan A, Kawachi I, Okereke OI. Risk factors for late-life depression: A prospective cohort study among older women. *Prev Med*. 2016;91:144-151. doi:10.1016/j.ypmed.2016.08.014.
- Christensen K, Doblhammer G, Rau R, Vaupel JW. Ageing populations: the challenges ahead. *Lancet*. 2009;374(9696):1196-1208. doi:10.1016/S0140-6736(09)61460-4.
- Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative Efficacy and Acceptability of 21 Antidepressant Drugs for the Acute Treatment of Adults With Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Focus (Am Psychiatr Publ)*. 2018;16(4):420-429. doi:10.1176/appi.focus.16407.
- Craig Nelson J. Management of Late-Life Depression. *Handb Exp Pharmacol*. 2019;250:389-413. doi:10.1007/164_2018_170.
- Crossley D, Rockett K. The experience of shame in older psychiatric patients: a preliminary enquiry. *Aging Ment Health*. 2005;9(4):368-373. doi:10.1080/13607860500131252.
- Dafsari FS, Jessen F. Depression im Alter – Diagnostik, Pathophysiologie und therapeutische Strategien [Late life depression - Diagnosis, pathophysiology and therapeutic strategies]. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2018;86(4):242-255. doi:10.1055/s-0043-119799.
- Davis R, Wilde MI. Mirtazapine : A Review of its Pharmacology and Therapeutic Potential in the Management of Major Depression. *CNS Drugs*. 1996;5(5):389-402. doi:10.2165/00023210-199605050-00007.
- Day E, Rudd JHF. Alcohol use disorders and the heart. *Addiction*. 2019;114(9):1670-1678. doi:10.1111/add.14703.
- Defrancesco M, Pechlaner R, Kiechl S, et al. What Characterizes Depression in Old Age? Results from the Bruneck Study. *Pharmacopsychiatry*. 2018;51(4):153-160. doi:10.1055/s-0043-119417.
- Delcher A, Hily S, Boureau AS, Chapelet G, Berrut G, de Decker L. Multimorbidities and Overprescription of Proton Pump Inhibitors in Older Patients. *PLoS One*. 2015;10(11):e0141779. Published 2015 Nov 4. doi:10.1371/journal.pone.0141779.
- Delgado PL. Depression: the case for a monoamine deficiency. *J Clin Psychiatry*. 2000;61 Suppl 6:7-11.
- Delgado PL, Moreno FA. Role of norepinephrine in depression. *J Clin Psychiatry*. 2000;61 Suppl 1:5-12.
- Deng Y, McQuoid DR, Potter GG, et al. Predictors of recurrence in remitted late-life depression. *Depress Anxiety*. 2018;35(7):658-667. doi:10.1002/da.22772.
- Dent R, Blackmore A, Peterson J, et al. Changes in body weight and psychotropic drugs: a systematic synthesis of the literature. *PLoS One*. 2012;7(6):e36889. doi:10.1371/journal.pone.0036889.
- Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde: dgppn verweildauer stationär 2019 - Google-Suche. URL: Factsheet_Psychiatrie.pdf (dgppn.de), zuletzt geprüft am 15.12.2022.

- Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (2016): Systematisches Verzeichnis. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme : 10. Revision - German Modification. Unter Mitarbeit von Bernd Graubner. Version 2016, Stand: 25. September 2015. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag, zuletzt geprüft am 15.12.2022.
- Dev V, Dixon SN, Fleet JL, et al. Higher anti-depressant dose and major adverse outcomes in moderate chronic kidney disease: a retrospective population-based study. *BMC Nephrol.* 2014;15:79. Published 2014 May 10. doi:10.1186/1471-2369-15-79.
- Dias NS, Barbosa IG, Kuang W, Teixeira AL. Depressive disorders in the elderly and dementia: An update. *Dement Neuropsychol.* 2020;14(1):1-6. doi:10.1590/1980-57642020dn14-010001.
- Doblhammer G, Kreft D, Dethloff A. Gewonnene Lebensjahre. Langfristige Trends der Sterblichkeit nach Todesursachen in Deutschland und im internationalen Vergleich [Life years gained. Long-term trends in mortality by causes of death in Germany and in an international perspective]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2012;55(4):448-458. doi:10.1007/s00103-012-1455-x.
- De Donatis D, Porcelli S, Zernig G, et al. Venlafaxine and O-desmethylvenlafaxine serum levels are positively associated with antidepressant response in elder depressed out-patients. *World J Biol Psychiatry.* 2022;23(3):183-190., S. 1–8. DOI: 10.1080/15622975.2021.1938668.
- Dong JY, Zhang YH, Tong J, Qin LQ. Depression and risk of stroke: a meta-analysis of prospective studies. *Stroke.* 2012;43(1):32-37. doi:10.1161/STROKEAHA.111.630871.
- Dudas R, Malouf R, McCleery J, Denning T. Antidepressants for treating depression in dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;8(8):CD003944. Published 2018 Aug 31. doi:10.1002/14651858.CD003944.pub2.
- Eckerblad J, Theander K, Ekdahl A, et al. Symptom burden in community-dwelling older people with multimorbidity: a cross-sectional study. *BMC Geriatr.* 2015;15:1. Published 2015 Jan 5. doi:10.1186/1471-2318-15-1.
- Economou M, Bechraki A, Charitsi M. *Psychiatriki.* 2020;31(1):36-46. doi:10.22365/jpsych.2020.311.36.
- Eikelmann, B; Reker, T; Albers, M (1999): Die psychiatrische Tagesklinik. 16 Tabellen. Stuttgart, New York: Thieme.
- Ellingrod VL, Perry PJ. Venlafaxine: a heterocyclic antidepressant. *Am J Hosp Pharm.* 1994;51(24):3033-3046.
- Eschweiler GW. Diagnostik und multimodale Therapie der Altersdepression : Neue Entwicklungen [Diagnostics and multimodal treatment of depression in old age : New developments]. *Z Gerontol Geriatr.* 2017;50(2):99-105. doi:10.1007/s00391-016-1174-2.
- Feighner JP. Mechanism of action of antidepressant medications. *J Clin Psychiatry.* 1999;60 Suppl 4:4-13.
- Féki I, Turki M, Zitoun I, Sellami R, Baati I, Masmoudi J. Dépression et stratégies de coping chez les sujets âgés atteints de diabète de type 2 [Depression and coping strategies in the elderly with type 2 diabetes]. *Encephale.* 2019;45(4):320-326. doi:10.1016/j.encep.2019.01.005.
- Fiedorowicz JG. Depression and cardiovascular disease: an update on how course of illness may influence risk. *Curr Psychiatry Rep.* 2014;16(10):492. doi:10.1007/s11920-014-0492-6.
- Fischer CE, Kortebi I, Karamah WK, et al. Examining the Link Between Cardiovascular Risk Factors and Neuropsychiatric Symptoms in Mild Cognitive Impairment and Major Depressive Disorder in Remission. *J Alzheimers Dis.* 2019;67(4):1305-1311. doi:10.3233/JAD-181099.
- Fisman M. Pseudodementia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 1985;9(5-6):481-484. doi:10.1016/0278-5846(85)90005-3.
- Forman DE, Maurer MS, Boyd C, et al. Multimorbidity in Older Adults With Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(19):2149-2161. doi:10.1016/j.jacc.2018.03.022.

- Frost R, Beattie A, Bhanu C, Walters K, Ben-Shlomo Y. Management of depression and referral of older people to psychological therapies: a systematic review of qualitative studies. *Br J Gen Pract*. 2019;69(680):e171-e181. doi:10.3399/bjgp19X701297.
- Girndt M. Diagnostik und Therapie der chronischen Nierenerkrankung [Diagnosis and treatment of chronic kidney disease]. *Internist (Berl)*. 2017;58(3):243-256. doi:10.1007/s00108-017-0195-2.
- Glover J, Srinivasan S. Assessment of the person with late-life depression. *Psychiatr Clin North Am*. 2013;36(4):545-560. doi:10.1016/j.psc.2013.08.004.
- Godemann F, Hauth I, Gutzmann H, Heinz A. Gerontopsychiatrie versus Allgemeinpsychiatrie bei stationärer Behandlung von Depressionen im höheren Lebensalter [Gerontopsychiatry versus general psychiatry in the inpatient treatment in late-life depression]. *Psychiatr Prax*. 2009;36(6):270-272. doi:10.1055/s-0028-1090257.
- Goh C, Agius M. The stress-vulnerability model how does stress impact on mental illness at the level of the brain and what are the consequences?. *Psychiatr Danub*. 2010;22(2):198-202.
- Haen E, Greiner C, Bader W, Wittmann M. Wirkstoffkonzentrationsbestimmungen zur Therapieleitung. Ergänzung therapeutischer Referenzbereiche durch dosisbezogene Referenzbereiche [Expanding therapeutic reference ranges using dose-related reference ranges]. *Nervenarzt*. 2008;79(5):558-566. doi:10.1007/s00115-008-2471-9.
- Hafezparast N, Turner EB, Dunbar-Rees R, et al. Adapting the definition of multimorbidity - development of a locality-based consensus for selecting included Long Term Conditions. *BMC Fam Pract*. 2021;22(1):124. Published 2021 Jun 23. doi:10.1186/s12875-021-01477-x.
- Hálfdánarson Ó, Zoëga H, Aagaard L, et al. International trends in antipsychotic use: A study in 16 countries, 2005-2014. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2017;27(10):1064-1076. doi:10.1016/j.euro-neuro.2017.07.001.
- Hallare J, Gerriets V. Half Life. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; June 23, 2022.
- Hansen MR, Kuhlmann IB, Pottegård A, Damkier P. Therapeutic Drug Monitoring of Venlafaxine in an Everyday Clinical Setting: Analysis of Age, Sex and Dose Concentration Relationships. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2017;121(4):298-302. doi:10.1111/bcpt.12796.
- Hefner G, Unterecker S, Ben- Omar N, Wolf M, Falter T, Hiemke C, Haen E. Prevalence and type of potential pharmacokinetic drug-drug interactions in old aged psychiatric patients. *Contemp Behav Health Care* 2015; 1 (1), S. 3–10. DOI: 10.15761/CBHC.1000103.
- Hegeman JM, Kok RM, van der Mast RC, Giltay EJ. Phenomenology of depression in older compared with younger adults: meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2012;200(4):275-281. doi:10.1192/bjp.bp.111.095950.
- Hermann M, Waade RB, Molden E. Therapeutic Drug Monitoring of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Elderly Patients. *Ther Drug Monit*. 2015;37(4):546-549. doi:10.1097/FTD.0000000000000169.
- Herold, Gerd (2021): *Innere Medizin 2021*. Köln: De Gruyter.
- Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017 [published correction appears in *Pharmacopsychiatry*. 2018 Jan;51(1-02):e1]. *Pharmacopsychiatry*. 2018;51(1-02):9-62. doi:10.1055/s-0043-116492.
- Hiemke C, Härtter S. Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacol Ther*. 2000;85(1):11-28. doi:10.1016/s0163-7258(99)00048-0.
- Dr. Sabine Hildebrandt-Kiderlen (2018): *Stationäre Verweildauern am Zentrum für psychische Gesundheit UKW*, 26.03.2018
- Holland J, Bhogle M. Sertraline and mirtazapine as geriatric antidepressants. *Psychiatr Danub*. 2013;25 Suppl 2:S286-S290.
- Holvast F, Burger H, de Waal MM, van Marwijk HW, Comijs HC, Verhaak PF. Loneliness is associated with poor prognosis in late-life depression: Longitudinal analysis of the Netherlands study of depression in older persons. *J Affect Disord*. 2015;185:1-7. doi:10.1016/j.jad.2015.06.036.

- Horwath U, Szczerbińska K. Determinants of late-life depression in residents of long-term care facility. *Pol Merkur Lekarski*. 2017;43(257):213-219.
- Hsu CW, Tseng WT, Wang LJ, Yang YH, Kao HY, Lin PY. Comparative effectiveness of antidepressants on geriatric depression: Real-world evidence from a population-based study. *J Affect Disord*. 2022;296:609-615. doi:10.1016/j.jad.2021.10.009.
- Iglesias García C, Iglesias Alonso A, Bobes J. Concentrations in plasma clozapine levels in schizophrenic and schizoaffective patients. Variaciones en las concentraciones plasmáticas de clozapina en pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2017;10(4):192-196. doi:10.1016/j.rpsm.2017.06.002.
- Jeuring HW, Stek ML, Huisman M, et al. A Six-Year Prospective Study of the Prognosis and Predictors in Patients With Late-Life Depression. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2018;26(9):985-997. doi:10.1016/j.jagp.2018.05.005.
- John VA, Luscombe DK, Kemp H. Effects of age, cigarette smoking and the oral contraceptive on the pharmacokinetics of clomipramine and its desmethyl metabolite during chronic dosing. *J Int Med Res*. 1980;8 Suppl 3:88-95.
- Kang JS, Lee MH. Overview of therapeutic drug monitoring. *Korean J Intern Med*. 2009;24(1):1-10. doi:10.3904/kjim.2009.24.1.1.
- Karlsson B, Johnell K, Sigström R, Sjöberg L, Fratiglioni L. Depression and Depression Treatment in a Population-Based Study of Individuals Over 60 Years Old Without Dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2016;24(8):615-623. doi:10.1016/j.jagp.2016.03.009.
- Keller MB, Shapiro RW. Major depressive disorder. Initial results from a one-year prospective naturalistic follow-up study. *J Nerv Ment Dis*. 1981;169(12):761-768.
- Kessler T, Lev-Ran S. The association between comorbid psychiatric diagnoses and hospitalization-related factors among individuals with schizophrenia. *Compr Psychiatry*. 2019;89:7-15. doi:10.1016/j.comppsy.2018.12.004.
- Kinirons MT, O'Mahony MS. Drug metabolism and ageing. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;57(5):540-544. doi:10.1111/j.1365-2125.2004.02096.x .
- Klotz U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metab Rev*. 2009;41(2):67-76. doi:10.1080/03602530902722679.
- Kok RM. What is the role of medications in late life depression?. *Psychiatr Clin North Am*. 2013;36(4):597-605. doi:10.1016/j.psc.2013.08.006.
- Kok RM, Reynolds CF 3rd. Management of Depression in Older Adults: A Review. *JAMA*. 2017;317(20):2114-2122. doi:10.1001/jama.2017.5706.
- Kontis V, Bennett JE, Mathers CD, Li G, Foreman K, Ezzati M. Future life expectancy in 35 industrialised countries: projections with a Bayesian model ensemble. *Lancet*. 2017;389(10076):1323-1335. doi:10.1016/S0140-6736(16)32381-9.
- Kopf D, Hewer W. Somatische Risiken bei alt gewordenen Menschen mit schweren psychiatrischen Erkrankungen [Somatic risks in elderly people with severe psychiatric illnesses]. *Z Gerontol Geriatr*. 2018;51(7):779-784. doi:10.1007/s00391-018-1458-9.
- Kratz T, Diefenbacher A. Psychopharmacological Treatment in Older People: Avoiding Drug Interactions and Polypharmacy. *Dtsch Arztebl Int*. 2019;116(29-30):508-518. doi:10.3238/arztebl.2019.0508.
- Krause M, Gutmiedl K, Bighelli I, Schneider-Thoma J, Chaimani A, Leucht S. Efficacy and tolerability of pharmacological and non-pharmacological interventions in older patients with major depressive disorder: A systematic review, pairwise and network meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2019;29(9):1003-1022. doi:10.1016/j.euroneuro.2019.07.130.

- Krishnamoorthy Y, Rajaa S, Rehman T. Diagnostic accuracy of various forms of geriatric depression scale for screening of depression among older adults: Systematic review and meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr.* 2020;87:104002. doi:10.1016/j.archger.2019.104002.
- Lackamp J, Schlachet R, Sajatovic M. Assessment and management of major depressive disorder in older adults. *Psychiatr Danub.* 2016;28(Suppl-1):95-98.
- Laird KT, Krause B, Funes C, Lavretsky H. Psychobiological factors of resilience and depression in late life. *Transl Psychiatry.* 2019;9(1):88. Published 2019 Feb 14. doi:10.1038/s41398-019-0424-7.
- Lang UE, Borgwardt S. Molecular mechanisms of depression: perspectives on new treatment strategies. *Cell Physiol Biochem.* 2013;31(6):761-777. doi:10.1159/000350094.
- Lehr, U, Thomae, H (Hg.) (1987): *Formen seelischen Alterns. Ergebnisse der Bonner gerontologischen Längsschnittstudie (BOLSA).* Stuttgart: Enke (Enke-Sozialwissenschaften).
- Levy RH, Collins C. Risk and predictability of drug interactions in the elderly. *Int Rev Neurobiol.* 2007;81:235-251. doi:10.1016/S0074-7742(06)81015-9.
- Lieb K, Frauenknecht S, Brunnhuber S (2019): *Intensivkurs Psychiatrie und Psychotherapie.* 9. Aufl. München: Elsevier Verlag GmbH.
- Lindenberger, U, Smith, J; Mayer, KU, Baltes, PB. (2010): *Die Berliner Alterstudie.* 3. Aufl. Berlin: Akademie Verlag.
- Loboz KK, Shenfield GM. Drug combinations and impaired renal function -- the 'triple whammy'. *Br J Clin Pharmacol.* 2005;59(2):239-243. doi:10.1111/j.0306-5251.2004.2188.x.
- Mangoni AA, Jackson SH. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol.* 2004;57(1):6-14. doi:10.1046/j.1365-2125.2003.02007.x.
- Manikandan P, Nagini S. Cytochrome P450 Structure, Function and Clinical Significance: A Review. *Curr Drug Targets.* 2018;19(1):38-54. doi:10.2174/1389450118666170125144557.
- Manning KJ, Steffens DC. State of the Science of Neural Systems in Late-Life Depression: Impact on Clinical Presentation and Treatment Outcome. *J Am Geriatr Soc.* 2018;66 Suppl 1(Suppl 1):S17-S23. doi:10.1111/jgs.15353.
- Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr.* 2017;17(1):230. Published 2017 Oct 10. doi:10.1186/s12877-017-0621-2.
- Masse C, Bennabi D, Giustiniani J, Haffen E, Sechter D, Vandel P. Predictors of remission to antidepressants in late-life depression: a systematic review. *Facteurs prédictifs de rémission sous antidépresseurs chez le sujet âgé souffrant de dépression unipolaire : revue systématique de la littérature.* *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil.* 2018;16(2):189-196. doi:10.1684/pnv.2018.0728.
- de Mendonça Lima CA, Baumann P, Brawand-Amey M, et al. Effect of age and gender on citalopram and desmethylcitalopram steady-state plasma concentrations in adults and elderly depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2005;29(6):952-956. doi:10.1016/j.pnpbp.2005.06.001.
- Mottram P, Wilson K, Strobl J. Antidepressants for depressed elderly. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;2006(1):CD003491. Published 2006 Jan 25. doi:10.1002/14651858.CD003491.pub2.
- Muijsers RB, Plosker GL, Noble S. Sertraline: a review of its use in the management of major depressive disorder in elderly patients. *Drugs Aging.* 2002;19(5):377-392. doi:10.2165/00002512-200219050-00006.
- Nagler EV, Webster AC, Vanholder R, Zoccali C. Antidepressants for depression in stage 3-5 chronic kidney disease: a systematic review of pharmacokinetics, efficacy and safety with recommendations by European Renal Best Practice (ERBP). *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(10):3736-3745. doi:10.1093/ndt/gfs295.
- Nelson JC, Delucchi KL, Schneider LS. Moderators of outcome in late-life depression: a patient-level meta-analysis. *Am J Psychiatry.* 2013;170(6):651-659. doi:10.1176/appi.ajp.2012.12070927.

- Nikendei C, Haitz M, Huber J, et al. Day clinic and inpatient psychotherapy of depression (DIP-D): qualitative results from a randomized controlled study. *Int J Ment Health Syst.* 2016;10:41. Published 2016 May 23. doi:10.1186/s13033-016-0074-6.
- Pantel, Schröder, Bollheimer, Sieber, Kruse (2014): *Praxishandbuch Altersmedizin*. 1. Aufl. Stuttgart: Kohlhammer.
- Parikh C. Antidepressants in the elderly: challenges for study design and their interpretation. *Br J Clin Pharmacol.* 2000;49(6):539-547. doi:10.1046/j.1365-2125.2000.00201.x.
- Patten SB. A major depression prognosis calculator based on episode duration. *Clin Pract Epidemiol Ment Health.* 2006;2:13. Published 2006 Jun 14. doi:10.1186/1745-0179-2-13.
- Paulzen M, Haen E, Hiemke C, et al. Antidepressant polypharmacy and the potential of pharmacokinetic interactions: Doxepin but not mirtazapine causes clinically relevant changes in venlafaxine metabolism. *J Affect Disord.* 2018;227:506-511. doi:10.1016/j.jad.2017.11.046.
- Philip Rowe (2017): *Statistik für Mediziner und Pharmazeuten*. 2. Aufl. Weinheim: Wiley-VCH Verlag & Co.KGaA.
- Pruckner N, Holthoff-Detto V. Antidepressant pharmacotherapy in old-age depression—a review and clinical approach. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017;73(6):661-667. doi:10.1007/s00228-017-2219-1.
- Raič M. Depression and Heart Diseases: Leading Health Problems. *Psychiatr Danub.* 2017;29 Suppl 4(Suppl 4):770-777.
- Rainer M, Anditsch M, Fasching P, Psota G, Walter A: *cliniCUM neuropsychopharmaka im alter* - Google-Suche. URL: [Psychopharmakotherapie.pdf \(oegpb.at\)](https://www.oegpb.at/psychopharmakotherapie.pdf), zuletzt geprüft am 15.12.2022.
- Reis M, Aamo T, Spigset O, Ahlner J. Serum concentrations of antidepressant drugs in a naturalistic setting: compilation based on a large therapeutic drug monitoring database. *Ther Drug Monit.* 2009;31(1):42-56. doi:10.1097/FTD.0b013e31819114ea.
- Reis M, Chermá MD, Carlsson B, Bengtsson F; Task Force for TDM of Escitalopram in Sweden. Therapeutic drug monitoring of escitalopram in an outpatient setting. *Ther Drug Monit.* 2007;29(6):758-766. doi:10.1097/FTD.0b013e31815b3f62.
- Reis M, Prochazka J, Sitsen A, Ahlner J, Bengtsson F. Inter- and intraindividual pharmacokinetic variations of mirtazapine and its N-demethyl metabolite in patients treated for major depressive disorder: a 6-month therapeutic drug monitoring study. *Ther Drug Monit.* 2005;27(4):469-477. doi:10.1097/01.ftd.0000158873.54100.d4.
- Rentsch, KM. (2014): Update zum Therapeutic Drug Monitoring und zu pharmakogenetischen Untersuchungen zur Optimierung der Therapie mit Psychopharmaka. In: *Med Lab* 38 (2). DOI: 10.1515/labmed-2013-0061.
- Reynolds CF 3rd, Dew MA, Pollock BG, et al. Maintenance treatment of major depression in old age. *N Engl J Med.* 2006;354(11):1130-1138. doi:10.1056/NEJMoa052619.
- Roose SP, Suthers KM. Antidepressant response in late-life depression. *J Clin Psychiatry.* 1998;59 Suppl 10:4-8.
- Rovera C, Mauri MC, Bertin E, et al. Duloxetine in elderly major depression disorder: effectiveness and drug plasma level evaluation. *Hum Psychopharmacol.* 2016;31(5):349-355. doi:10.1002/hup.2544.
- Sackeim HA, Roose SP, Burt T. Optimal length of antidepressant trials in late-life depression. *J Clin Psychopharmacol.* 2005;25(4 Suppl 1):S34-S37. doi:10.1097/01.jcp.0000170683.25802.12.
- Scherf-Clavel M, Hommers L, Wurst C, et al. Higher venlafaxine serum concentrations necessary for clinical improvement? Time to re-evaluate the therapeutic reference range of venlafaxine. *J Psychopharmacol.* 2020;34(10):1105-1111. doi:10.1177/0269881120936509.
- Scherf-Clavel M, Treiber S, Deckert J, Unterecker S, Hommers L. Drug-Drug Interactions Between Lithium and Cardiovascular as Well as Anti-Inflammatory Drugs. *Pharmacopsychiatry.* 2020;53(5):229-234. doi:10.1055/a-1157-9433.

- Schmidtke A, Sell R, Löhr C. Epidemiologie von Suizidalität im Alter [Epidemiology of suicide in older persons]. *Z Gerontol Geriatr*. 2008;41(1):3-13. doi:10.1007/s00391-008-0517-z.
- Schneider G, Kruse A, Nehen HG, Senf W, Heuft G. The prevalence and differential diagnosis of subclinical depressive syndromes in inpatients 60 years and older. *Psychother Psychosom*. 2000;69(5):251-260. doi:10.1159/000012404.
- Shelton RC. Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors. *Handb Exp Pharmacol*. 2019;250:145-180. doi:10.1007/164_2018_164.
- Shi S, Klotz U. Age-related changes in pharmacokinetics. *Curr Drug Metab*. 2011;12(7):601-610. doi:10.2174/138920011796504527.
- Sigurdsson HP, Hefner G, Ben-Omar N, et al. Steady-state serum concentrations of venlafaxine in patients with late-life depression. Impact of age, sex and BMI. *J Neural Transm (Vienna)*. 2015;122(5):721-729. doi:10.1007/s00702-014-1317-9.
- Simon M: Das Gesundheitssystem in Deutschland. Eine Einführung in Struktur und Funktionsweise. 6. Aufl. Bern: Hogrefe Verlag.
- Sobieraj DM, Martinez BK, Hernandez AV, et al. Adverse Effects of Pharmacologic Treatments of Major Depression in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2019;67(8):1571-1581. doi:10.1111/jgs.15966.
- Spielmanns GI, Berman MI, Linardatos E, Rosenlicht NZ, Perry A, Tsai AC. Adjunctive Atypical Antipsychotic Treatment for Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis of Depression, Quality of Life, and Safety Outcomes. *Focus (Am Psychiatr Publ)*. 2016;14(2):244-265. doi:10.1176/appi.focus.140202.
- Staab JP, Evans DL. Efficacy of venlafaxine in geriatric depression. *Depress Anxiety*. 2000;12 Suppl 1:63-68. doi:10.1002/1520-6394(2000)12:1+ <63::AID-DA8>3.0.CO;2-T.
- Stamm TJ, Becker D, Sondergeld LM, et al. Prediction of antidepressant response to venlafaxine by a combination of early response assessment and therapeutic drug monitoring. *Pharmacopsychiatry*. 2014;47(4-5):174-179. doi:10.1055/s-0034-1383565.
- Sun M, Herrmann N, Shulman KI. Lithium Toxicity in Older Adults: a Systematic Review of Case Reports. *Clin Drug Investig*. 2018;38(3):201-209. doi:10.1007/s40261-017-0598-9.
- Suresh Kumar PN, Anish PK, George B. Risk factors for suicide in elderly in comparison to younger age groups. *Indian J Psychiatry*. 2015;57(3):249-254. doi:10.4103/0019-5545.166614.
- Tamayo T, Brinks R, Hoyer A, Kuß OS, Rathmann W. The Prevalence and Incidence of Diabetes in Germany. *Dtsch Arztebl Int*. 2016;113(11):177-182. doi:10.3238/arztebl.2016.0177.
- Timmer CJ, Sitsen JM, Delbressine LP. Clinical pharmacokinetics of mirtazapine. *Clin Pharmacokinet*. 2000;38(6):461-474. doi:10.2165/00003088-200038060-00001.
- Troy SM, Schultz RW, Parker VD, Chiang ST, Blum RA. The effect of renal disease on the disposition of venlafaxine. *Clin Pharmacol Ther*. 1994;56(1):14-21. doi:10.1038/clpt.1994.95.
- Tveit K, Hermann M, Waade RB, Nilsen RM, Wallerstedt SM, Molden E. Use of Antidepressants in Older People during a 10-Year Period: An Observational Study on Prescribed Doses and Serum Levels. *Drugs Aging*. 2020;37(9):691-701. doi:10.1007/s40266-020-00784-9.
- Unterecker S, Riederer P, Proft F, Maloney J, Deckert J, Pfuhlmann B. Effects of gender and age on serum concentrations of antidepressants under naturalistic conditions. *J Neural Transm (Vienna)*. 2013;120(8):1237-1246. doi:10.1007/s00702-012-0952-2.
- Unterecker S, Deckert J, Pfuhlmann B. No influence of body weight on serum levels of antidepressants. *Ther Drug Monit*. 2011;33(6):730-734. doi:10.1097/FTD.0b013e318237b0fa.
- Unterecker S, Hefner G, Baumann P, et al. Erratum zu: Therapeutisches Drug-Monitoring in der Neuropsychopharmakologie : Zusammenfassung der Konsensusleitlinien 2017 der TDM-Arbeitsgruppe der AGNP [Erratum to: Therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology : Summary of the consensus guidelines 2017 of the TDM task force of the AGNP]. *Nervenarzt*. 2019;90(9):958-960. doi:10.1007/s00115-019-0766-7.

- Urban AE, Cubała WJ. Therapeutic drug monitoring of atypical antipsychotics. *Terapia monitorowana atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi*. *Psychiatr Pol*. 2017;51(6):1059-1077. doi:10.12740/PP/65307.
- Valkanova V, Ebmeier KP. Vascular risk factors and depression in later life: a systematic review and meta-analysis. *Biol Psychiatry*. 2013;73(5):406-413. doi:10.1016/j.biopsych.2012.10.028.
- van Emmerik-van Oortmerssen K, Blankers M, Vedel E, et al. Prediction of drop-out and outcome in integrated cognitive behavioral therapy for ADHD and SUD: Results from a randomized clinical trial. *Addict Behav*. 2020;103:106228. doi:10.1016/j.addbeh.2019.106228 .
- Varma S, Sareen H, Trivedi JK. The geriatric population and psychiatric medication. *Mens Sana Monogr*. 2010;8(1):30-51. doi:10.4103/0973-1229.58818.
- Volkert J, Schulz H, Härter M, Włodarczyk O, Andreas S. The prevalence of mental disorders in older people in Western countries - a meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2013;12(1):339-353. doi:10.1016/j.arr.2012.09.004.
- Waade RB, Molden E, Refsum H, Hermann M. Serum concentrations of antidepressants in the elderly. *Ther Drug Monit*. 2012;34(1):25-30. doi:10.1097/FTD.0b013e318241dce0.
- Waring WS, Good AM, Bateman DN. Lack of significant toxicity after mirtazapine overdose: a five-year review of cases admitted to a regional toxicology unit. *Clin Toxicol (Phila)*. 2007;45(1):45-50. doi:10.1080/15563650601005837.
- Weber K, Giannakopoulos P, Herrmann FR, et al. Stressful life events and neuroticism as predictors of late-life versus early-life depression. *Psychogeriatrics*. 2013;13(4):221-228. doi:10.1111/psyg.12024.
- Weinberger AH, Kashan RS, Shpigel DM, et al. Depression and cigarette smoking behavior: A critical review of population-based studies. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2017;43(4):416-431. doi:10.3109/00952990.2016.1171327.
- Weir CB, Jan A. BMI Classification Percentile And Cut Off Points. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; June 27, 2022.
- Wenzel-Seifert K, Brandl R, Hiemke C, Haen E. Influence of concomitant medications on the total clearance and the risk for supra-therapeutic plasma concentrations of Citalopram. A population-based cohort study. *Pharmacopsychiatry*. 2014;47(7):239-244. doi:10.1055/s-0034-1390477.
- Westenberg HG. Pharmacology of antidepressants: selectivity or multiplicity?. *J Clin Psychiatry*. 1999;60 Suppl 17:4-48.
- Wetterling T, Junghanns K. Affective disorders in older inpatients. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2004;19(5):487-492. doi:10.1002/gps.943.
- Weyerer S, Eifflaender-Gorfer S, Köhler L, et al. Prevalence and risk factors for depression in non-demented primary care attenders aged 75 years and older. *J Affect Disord*. 2008;111(2-3):153-163. doi:10.1016/j.jad.2008.02.008.
- Willadsen TG, Bebe A, Køster-Rasmussen R, et al. The role of diseases, risk factors and symptoms in the definition of multimorbidity - a systematic review. *Scand J Prim Health Care*. 2016;34(2):112-121. doi:10.3109/02813432.2016.1153242.
- Wilting I, Movig KL, Moolenaar M, et al. Drug-drug interactions as a determinant of elevated lithium serum levels in daily clinical practice. *Bipolar Disord*. 2005;7(3):274-280. doi:10.1111/j.1399-5618.2005.00199.x.
- Wolff J, Heister T, Normann C, Kaier K. Hospital costs associated with psychiatric comorbidities: a retrospective study. *BMC Health Serv Res*. 2018;18(1):67. Published 2018 Jan 30. doi:10.1186/s12913-018-2892-5.
- Wolter DK. Depressionen im höheren Lebensalter, Teil 2 : Komorbidität und Behandlung [Depression in old age, part 2 : Comorbidity and treatment]. *Z Gerontol Geriatr*. 2016;49(5):437-452. doi:10.1007/s00391-016-1022-4.

- Würzburg, Universitätsklinikum (2021): Psychiatrie: Neurogerontopsychiatrische Tagesklinik. Universitätsklinikum Würzburg. URL: <https://www.ukw.de/psychiatrie/tagesklinik/neurogerontopsychiatrische-tagesklinik/>, zuletzt aktualisiert am 04.07.2021, zuletzt geprüft am 15.12.2022.
- Yohn CN, Gergues MM, Samuels BA. The role of 5-HT receptors in depression. *Mol Brain*. 2017;10(1):28. Published 2017 Jun 24. doi:10.1186/s13041-017-0306-y.
- Yu C, Sylvestre JD, Segal M, Looper KJ, Rej S. Predictors of psychiatric re-hospitalization in older adults with severe mental illness. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2015;30(11):1114-1119. doi:10.1002/gps.4361.
- Zevin S, Benowitz NL. Drug interactions with tobacco smoking. An update. *Clin Pharmacokinet*. 1999;36(6):425-438. doi:10.2165/00003088-199936060-00004.
- Zhang Y, Chow V, Vitry AI, et al. Antidepressant use and depressive symptomatology among older people from the Australian Longitudinal Study of Ageing. *Int Psychogeriatr*. 2010;22(3):437-444. doi:10.1017/S1041610209991554.
- Zhou X, Keitner GI, Qin B, et al. Atypical Antipsychotic Augmentation for Treatment-Resistant Depression: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2015;18(11):pyv060. Published 2015 May 25. doi:10.1093/ijnp/pyv060.

10 Abkürzungsverzeichnis

µg	Mikrogramm
5-HT	5-Hydroxytryptamin /Serotonin
ANOVA	Analysis of Variance
BMI	Body-Mass-Index
CYP	Cytochrom P450
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
dl	Deziliter
dosiskorr.	dosiskorrigiert
EOD	Early Onset Depression
GDS	Geriatric Depression Scale
HAMD	Hamilton Depression Scale
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10 th Revision
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
ggw.	gegenwärtig
kg	Kilogramm
l	Liter
LLD	late life depression
m ²	Quadratmeter

m ³	Kubikmeter
max.	Maximum
mg	Milligramm
min.	Minimum
ml	Milliliter
mmol	Millimol
N	Anzahl
NaSSa	α ₂ -Adrenorezeptor-Antagonist
ng	Nanogramm
ODM-Venlafaxin/ OD-Venlafaxin	O-Desmethyl-Venlafaxin
p-Wert	Signifikanzwert
r	Korrelationskoeffizient nach Spearman's-rho-Korrelationsanalyse
s.	siehe
SD	Standardabweichung
SSNRI	Selektiver Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
SSRI	Selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
TDM	Therapeutisches Drug Monitoring
z.B.	zum Beispiel

11 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Übersicht über Anzahl und prozentuale Verteilung der somatischen Komorbiditäten in der untersuchten Patientenpopulation.....	31
Abbildung 2: Grafische Darstellung der Anzahl der Medikamente ohne Psychopharmaka sowie prozentuale Häufigkeit (%) im untersuchten Patientenkollektiv bei Entlassung.	33
Abbildung 3: Gruppiertes Balkendiagramm zur Darstellung der Anzahl an Psychopharmaka der untersuchten Patienten sowie prozentuale Angabe (%) bei Aufnahme und Entlassung.....	35
Abbildung 4: Grafische Übersicht der Häufigkeiten der verschiedenen Tagesdosen von Sertralin (mg) im betrachteten Kollektiv.	37
Abbildung 5: Grafische Darstellung der Häufigkeiten der verschiedenen Tagesdosen von Venlafaxin retard (mg) im Kollektiv.	38
Abbildung 6: Grafische Darstellung des statistisch signifikanten Unterschiedes ($p=0,027$) in der Höhe der dosiskorr. Serumkonzentration von ODM-Venlafaxin (ng/ml/mg Tagesdosis) zwischen der multimorbiden und der nicht multimorbiden Subgruppe.	44
Abbildung 7: Abbildung des statistisch signifikanten Zusammenhanges ($p=0,015$) zwischen Nierenfunktion (GFR in ml/m ³) und Höhe der dosiskorr. Serumkonzentration von Sertralin (ng/ml/mg Tagesdosis).	46
Abbildung 8: Abbildung des statistisch signifikanten ($p<0,001$) Zusammenhanges zwischen Nierenfunktion (GFR in ml/m ³) und Höhe der dosiskorr. Summenserumkonzentration von Venlafaxin (ng/ml/mg Tagesdosis).	47

Abbildung 9: Darstellung des statistisch signifikanten Zusammenhanges ($p=0,018$) zwischen der Höhe der dosiskorr. Summenserkonzentration von Venlafaxin (ng/ml/mg Tagesdosis) und den im untersuchten Patientenkollektiv auftretenden Stadien der Niereninsuffizienz (nach (Girndt, 2017)).	48
Abbildung 10: Abbildung des statistisch signifikanten Zusammenhanges ($p=0,023$) zwischen Nierenfunktion (GFR in ml/m ³) und Höhe der dosiskorr. Serumkonzentration von ODM-Venlafaxin (ng/ml/mg Tagesdosis).....	49
Abbildung 11: Grafische Darstellung der prozentualen Verteilung (%) und der Häufigkeiten der psychosozialen Risikofaktoren im untersuchten Patientenkollektiv.....	80
Abbildung 12: Darstellung des Zusammenhanges zwischen dem Vorhandensein mehrerer psychosozialer Risikofaktoren (>1) und dem in Gruppen eingeteilten Therapieergebnis anhand des fachärztlich erhobenen psychopathologischen Befundes bei Entlassung sowie entsprechende Anzahl der Patienten.	90
Abbildung 13: Bildliche Darstellung des Zusammenhanges zwischen dem Vorhandensein von kardiovaskulären Erkrankungen und der Höhe der dosiskorr. Serumkonzentration von Mirtazapin (ng/ml/mg Tagesdosis).	92
Abbildung 14: Grafische Darstellung des Zusammenhanges zwischen den Werten im GD-Score bei Aufnahme und dem Behandlungsergebnis anhand des fachärztlich erhobenen psychopathologischen Befundes bei Entlassung.	93
Abbildung 15: Grafische Darstellung des Zusammenhanges zwischen den Werten im GD-Score bei Entlassung und dem Behandlungsergebnis anhand des fachärztlich erhobenen psychopathologischen Befundes bei Entlassung.	94
Abbildung 16: Grafische Darstellung des Zusammenhanges zwischen den Werten im Hamilton-Score bei Entlassung und dem Behandlungsergebnis anhand des fachärztlich erhobenen psychopathologischen Befundes bei Entlassung....	95

Abbildung 17: Grafische Darstellung des Zusammenhanges zwischen einer psychopharmakologischen Therapie mit mehreren Psychopharmaka ($N > 1$), sowie der Anzahl an Psychopharmaka und der Dauer der Krankheitsepisode in Wochen. 96

12 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Darstellung der psychiatrischen Hauptdiagnosen (anhand des ICD-10 Kataloges) und entsprechende Patientenzahl des ursprünglichen Kollektivs sowie deren mittlere Behandlungsdauer in Tagen.	30
Tabelle 2:	Übersicht über die Definitionen der Niereninsuffizienzstadien (nach (Girndt, 2017)) sowie deren entsprechende Patientenzahl im Kollektiv.....	32
Tabelle 3:	Übersicht über die Tagesdosen von Escitalopram (mg) und deren entsprechend gemessenen Serumkonzentrationen (ng/ml) bei den Patienten des Kollektivs.	36
Tabelle 4:	Übersicht über die Tagesdosen von Sertralin (mg) und deren entsprechend gemessenen Serumkonzentrationen (ng/ml) bei den Patienten des Kollektivs.	38
Tabelle 5:	Übersicht über die Tagesdosen von Venlafaxin retard (mg) und deren entsprechend gemessenen Summenserumkonzentrationen (ng/ml) bei den Patienten des Kollektivs.	39
Tabelle 6:	Übersicht über die Tagesdosen von Mirtazapin (mg) und deren entsprechend gemessenen Serumkonzentrationen (ng/ml) bei den Patienten des Kollektivs.	40
Tabelle 7:	Darstellung der deskriptiven Ergebnisse der multimorbiden und der nicht-multimorbiden Subgruppen bestehend aus Anzahl der Patienten (N), dosiskorr. Serumkonzentration (ng/ml/mg Tagesdosis), Mittlere Dosis (mg), Serumkonzentration (ng/ml).	41
Tabelle 8:	Übersicht und Häufigkeit der antidepressiven Kombinationstherapien aus Mirtazapin + Sertralin, Escitalopram oder Venlafaxin in der multimorbiden Subgruppe.	42

Tabelle 9:	Darstellung der deskriptiven Ergebnisse bei den Subgruppen der niereninsuffizienten Patienten, unterteilt in die Niereninsuffizienzstadien (nach(Girndt, 2017)) bestehend aus Anzahl der Patienten (N), dosiskorr. Serumkonzentration (ng/ml/mg Tagesdosis), Mittlere Dosis (mg), Serumkonzentration (ng/ml).	43
Tabelle 10:	Darstellung der psychiatrischen Hauptdiagnosen sowie Komorbiditäten (anhand des ICD-10 Kataloges) und entsprechende Patientenanzahl in gültigen Prozentwerten.....	78
Tabelle 11:	Übersicht über die nach betroffenen Organsystemen geordneten somatischen Komorbiditäten und deren Anzahl im betrachteten Patientenkollektiv.	81
Tabelle 12:	Übersicht über die nach Wirkstoffgruppen geordnete nicht- psychopharmakologische Komedikation sowie deren Anzahl im betrachteten Patientenkollektiv.	84
Tabelle 13:	Übersicht über die Häufigkeit (N), die Serumkonzentrationen (ng/ml) sowie die Tagesdosen (mg) der Psychopharmaka, welche nicht in die statistischen Berechnungen mit einbezogen wurden.	86
Tabelle 14:	Übersicht über die die Häufigkeit (N), die Serumkonzentrationen (ng/ml) sowie die Tagesdosen (mg) der im Kollektiv selten (N<10) verordneten Psychopharmaka.....	87
Tabelle 15:	Darstellung der im betrachteten Patientenkollektiv vorkommenden psychopharmakologischen Kombinationstherapien sowie deren Anzahl (N).	88

13 Bisherige Veröffentlichungen

- **Präsentation (wissenschaftliches Poster)**

Sibylle Reber, Maike Scherf-Clavel, Jürgen Deckert, Alexandra S. Herr, Stefan Unterecker

Dose-corrected serum concentrations of antidepressant drugs in patients of a gerontopsychiatric day care unit – dependence on renal function and multimorbidity?

3. Gemeinsamer Kongress AGNP/DGBP, **Berlin 12.-14. September 2022; publiziert in Pharmacopsychiatry, Nov. 2022**

- **Paper in Vorbereitung**