

**Medizinische Fakultät  
der  
Universität Hamburg**

**Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
(Direktor Prof. Dr. med. D. Naber)**

**Erfahrungen mit Mirtazapin bei stationären, schweren depressiven  
Patienten: Ergebnisse einer prospektiven, offenen, randomisierten  
Studie**

**Dissertation**

**zur**

**Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin dem Fachbereich Medizin der  
Universität Hamburg**

**vorgelegt von Gharsanai Katawazi  
aus Hamburg**

**Hamburg, 2002**

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b>	<b>5</b>
1.1. Depressive Störung und ihre Behandlung	5
1.2. Pharmakologische Grundgrundlagen von Mirtazapin	8
1.2.1. Chemische Struktur	8
1.3. Pharmakologie	8
1.4. Pharmakokinetik	9
<b>2. Methodik</b>	<b>11</b>
2.1. Versuchsanordnung	11
2.1.1. Einschlußkriterien	12
2.1.2. Ausschlußkriterien	12
2.1.3. Präparatwechsel	13
2.1.4. Untersuchungszeitpunkte	13
2.1.5. Dosierung	14
2.2. Versuchsdurchführung	14
2.2.1. Persönliche Ansprache des Patienten	14
2.2.2. Untersuchungsinstrumente	15
2.2.3. Soziodemographische Patientendaten	16
2.3. Meßinstrumente	17
2.3.1. Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS)	17
2.3.2. Beck Depression Inventory (BDI)	17
2.3.3. Self-Rating Depression Scale (SDS)	18
2.3.4. Beck Anxiety Inventory (BAI)	19
2.3.5. Serotonin- Syndrom- Skala (SSS)	19
2.3.6. Verlaufsbogen Unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW)	20
2.4. Auswertung der Meßinstrumente	21
2.4.1. Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS)	21
2.4.2. Beck Depression Inventory (BDI)	21
2.4.3. Self-Rating Depression Scale (SDS)	22
2.4.4. Beck Anxiety Inventory (BAI)	22
2.4.5. Serotonin- Symptom- Skala (SSS)	23
2.4.6. Verlaufsbogen Unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW)	23
2.4.7. Statistische Auswertung	23

<b>3. Untersuchungsergebnisse</b>	<b>25</b>
3.1. Patientenbeschreibung	25
3.1.1. Stationäre Vorbehandlung	27
3.1.2. Vorbehandlung mit Antidepressiva	27
3.1.3. Diagnosen unter Mirtazapin	29
3.1.4. Komorbidität	31
3.1.5. Medikamentöse Therapie mit Mirtazapin	32
3.2. Testverfahren	33
3.2.1. Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS)	33
3.2.2. Self-Rating Depression Scale (SDS)	34
3.2.3. Beck Depression Inventory (BDI)	36
3.2.4. Beck Anxiety Inventory (BAI)	37
3.2.5. Serotonin-Syndrom-Skala (SSS)	38
3.2.6. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)	39
3.2.7. Laborveränderungen während der Untersuchung	40
3.2.8. EKG-und EEG-Veränderung während der Untersuchung	40
<b>4. Diskussion und Ausblick</b>	<b>41</b>
4.1. Beobachtungszeitraum und Kollektivgröße	42
4.2. Fremdbeurteilung	43
4.3. Selbstbeurteilung	44
4.4. Angstsymptomatik	45
4.5. Bewertung	45
<b>5. Zusammenfassung</b>	<b>53</b>
<b>6. Danksagung</b>	<b>62</b>
<b>7. Lebenslauf</b>	<b>63</b>
<b>A. Fragebögen</b>	<b>65</b>
A.0.1. Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS)	65
A.0.2. Beck Depression Inventory (BDI)	65
A.0.3. Self-Rating Depression Scale (SDS)	65
A.0.4. Beck Anxiety Inventory (BAI)	65
A.0.5. Serotonin- Syndrom- Skala (SSS)	65
A.0.6. Verlaufsbogen Unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW)	65

# Abbildungsverzeichnis

3.1. Diagnosen der Studienpopulation . . . . .	29
3.2. Dosierung von Mirtazapin am Entlassungstag . . . . .	32
3.3. Die Werte der MADRS-Skala . . . . .	34
3.4. Die Werte der SDS-Skala . . . . .	35
3.5. Die Werte der BDI-Skala . . . . .	37
3.6. Die Werte der BAI-Skala . . . . .	38
3.7. Die Werte der SSS-Skala . . . . .	39

# 1. Einleitung

## 1.1. Depressive Störung und ihre Behandlung

Die schwere Depression ist eine heterogene Krankheitsentität, die durch verschiedene Faktoren definiert wird. Hierzu zählen: depressive Symptome, Grad der Funktionsstörung und des Distress, depressiver Subtyp, Komorbidität und Krankheitsverlauf (Dauer der Episoden, Krankheitschronizität, Rückfallhäufigkeit und Therapieresistenz) (Kasper 1998[39]). Depressive Symptome umfassen Veränderungen u.a. in folgenden Bereichen:

- Stimmung (z.B. Traurigkeit, Freudlosigkeit, Hoffnungslosigkeit)
- Denken (z.B. Selbstvorwürfe, Konzentrationsstörung, Suizidgedanken)
- Antrieb (z.B. Motivationsverlust, Antriebshemmung oder -steigerung)
- Körperreaktion (z.B. Appetitverlust, Müdigkeit, psychomotorische Hemmung)
- Verhalten (z.B. sozialer Rückzug) (Büchi 1997[13])

Die Lebenszeitprävalenz liegt für die Major Depression bei 4,4 bis 19,6%, und für die Dysthymia zwischen 3,1 und 3,9% (Angst 1992[4]). Das Lebenszeitrisiko an einer Depression zu erkranken liegt bei 4-12% für Männer und 12-26% für Frauen (Montgomery et al. 1998[48]). Die Major Depression entwickelt sich im allgemeinen schon

im jungen Erwachsenenalter und kann zeitlebens bestehen bleiben, wodurch die gesamten psychosozialen Funktionen (bezüglich beruflicher und sozialer Rollen) und die Lebensqualität des Patienten beeinträchtigt sind (Ormel et al. 1995[50]).

Es ist allgemein anerkannt, daß es unterschiedliche Methoden gibt, mit der die Major Depression behandelt werden kann. Dazu gehören z.B. die Pharmakotherapie, psychotherapeutische Verfahren oder die Elektrokrampftherapie (Krieg 1999[42], WHO 1989[65], A.P.A. 1993[2], B.A.P. 1993[10]). Die Pharmakotherapie steht an erster Stelle zur Behandlung der Depression, vorallem, wenn das depressive Syndrom schwerer ausgeprägt ist (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 1998[5]). Dies spiegelt sich auch in der täglichen Praxis wieder, in der vorwiegend medikamentös-antidepressive Therapieverfahren eingesetzt werden (Bailer et al. 1998[6], Brunello et al. 1995[12]). Dabei haben trizyklische Antidepressiva eine gute antidepressive Wirksamkeit, die vermutlich auf ihre nichtselektive Interaktion mit dem noradrenergen (NA) und serotonergen (5HT) Neurotransmittersystem zurückzuführen ist (Richelson 1991[53], Potter et al. 1991[51], Baldessarini 1989[7]). Durch ihre gleichzeitige Wirkung auf andere Neurotransmittersysteme, wie zum Beispiel das cholinerge, adrenerge oder das histaminerge System, entstehen zahlreiche klinisch relevante Nebenwirkungen (z.B. Mundtrockenheit, Sehstörungen, Obstipation, Miktionsstörung, orthostatische Hypotonie, Tachykardie und Müdigkeit) (A.P.A. 1993[2], Frazer 1997[28]). Diese treten insbesondere in der Langzeittherapie auf, so daß die Compliance reduziert wird und die Patienten die Medikamente nicht mehr einnehmen. Darüberhinaus weisen trizyklische Antidepressiva eine relativ hohe Toxizität auf, was unter dem Aspekt suizidaler Intoxikationen von großer Relevanz ist (Frazer 1997[28]). Die modernen Antidepressiva, wie zum Beispiel die selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI<sup>1</sup>), stellen hinsichtlich der Sicherheit bei Überdosierung und des günstigeren Nebenwirkungsprofils einen entscheidenden Fortschritt in der Weiterentwicklung von Antidepressiva dar (Kasper 1995[36]). Im Gegensatz zu trizyklischen Antidepressiva wirken die SSRI's kaum auf die cholinergen oder histaminergen Neuronenverbände

---

<sup>1</sup>Selectiv Serotonin Reuptake Inhibitors

und auch nur gering auf die  $\alpha_1$ -Adrenorezeptoren und haben insbesondere eine zu vernachlässigende Kardiotoxizität, was mit einem erheblich geringeren Risiko für erfolgreiche Suizidversuche mit Antidepressiva verbunden ist (Frazer 1997[28]). Etwa 15% der depressiven Patienten suizidieren sich, und meist wird als Suizidmethode die Tablettenintoxikation gewählt (Kasper 1995[36]). Dennoch weisen auch die SSRI Nebenwirkungen auf; als Hauptnebenwirkung gelten Tremor, Übelkeit, Durchfall, Frösteln und Angst, die im wesentlichen der Wirkung auf das serotonerge System zugesprochen werden. Von Nachteil ist auch die fehlende sedierende Komponente, die den Einsatz bei agitierten Depressionen erschwert bzw. eine Komedikation erfordert (Kasper 1995[36]).

Aus der neurobiologischen und neuroanatomischen Forschung gibt es immer mehr Erkenntnisse, die darauf hinweisen, wie wichtig die Beeinflussung sowohl des noradrenergen als auch des serotonergen Systems für die erfolgreiche medikamentöse antidepressive Therapie ist (Cummings 1993[19], de Montigny et al. 1995[22], Van Praag et al. 1990[62], Leonard 1999[43]). Das neue Antidepressivum Mirtazapin (Remergil) weist ein Wirkprofil auf, daß eine Brücke zwischen den Trizyklika und den SSRI's bildet. Mirtazapin wirkt nicht nur auf die beiden Neurotransmittersysteme Noradrenalin und Serotonin, sondern blockiert oder aktiviert spezifisch deren Rezeptoren (de Boer 1996[20], Leonard 1999[43]).

Das Ziel dieser offenen prospektiven und therapiebegleitenden Studie ist es, die Wirksamkeit und die Verträglichkeit von Mirtazapin unter therapeutischen *Normalbedingungen*, wie sie im klinischen Alltag realistisch sind, zu untersuchen. Für die Bewertungsmethodik wurden verschiedene Skalen eingesetzt. Diese lassen sich in zwei Klassen einteilen. Erstens handelt es sich um subjektive<sup>2</sup> und objektive<sup>3</sup> Bewertungsmaßstäbe. Zusätzlich wurden elektrophysiologische und laborchemische Untersuchungen durchgeführt.

---

<sup>2</sup>aus der Sicht des Patienten

<sup>3</sup>aus der Sicht des behandelnden Arztes

Der Einsatz von Mirtazapin fand im Rahmen einer vergleichenden klinischen Studie mit Cross-over Design von vier verschiedenen Antidepressiva statt. In dieser Arbeit soll ausschließlich über die Ergebnisse der Behandlung mit Mirtazapin berichtet werden. Für Mirtazapin wurde sowohl in Einzelstudien als auch in einer Metaanalyse eine gleich gute antidepressive Wirksamkeit im Vergleich zu Amitriptylin, Doxepin, Trazadon und Clomipramin belegt, zusätzlich liegen Erfahrungen bei älteren Patienten und im Langzeitverlauf vor. Diese sprechen bei zuverlässiger Wirksamkeit von hoher Tolerabilität aufgrund geringer Nebenwirkungsrate (Zivkov et al. 1995[66], Martilla et al. 1995[44], Van Moffaert et al. 1995[45], Richou et al. 1995[54], Kasper 1995[36], Claghorn et al. 1995[16], Bremner 1995[9], Smith et al. 1990[55]).

## 1.2. Pharmakologische Grundgrundlagen von Mirtazapin

### 1.2.1. Chemische Struktur

Mirtazapin ist eine Substanz aus der Reihe der Piperazinoazepine, die mit keiner der bisher bekannten Klassen von psychotropen Substanzen verwandt ist. Mirtazapin hat eine tetrazyklische Struktur, bei der die basische Seitenkette fehlt, von der angenommen wird, daß sie für die anticholinerge Wirkung der Trizyklika verantwortlich ist. Mirtazapin ist ein Racemat von R-Mirtazapin und S-Mirtazapin Enantiomeren. Mirtazapin hat das Molekulargewicht 265,36 und die Summenformel  $C_{17}H_{19}N_3$ . Die chemische Bezeichnung ist 1,2,3,4,10,14b-Hexahydro-2-methylpyrazino-[2,1-a]pyrido[2,3-c] benzazepin (Puzantian 1998[52], Caccia 1998[15]).

### 1.3. Pharmakologie

Mirtazapin ist das erste NaSSA, d.h. ein Noradrenerges und Spezifisch Serotonerges Antidepressivum. Es antagonisiert die präsynaptischen  $\alpha_2$ -Rezeptoren und



führt dadurch zu einer Steigerung der noradrenergen Neurotransmission. Zusätzlich erhöht Mirtazapin die serotonerge Neurotransmission über zwei Mechanismen: Eine Zunahme der Impulsfrequenz der serotonergen Neuronen über eine Stimulation der  $\alpha_1$ -Adrenorezeptoren durch Noradrenalin und durch eine Blockade der  $\alpha_2$ -Heterorezeptoren an den 5-HT-Endigungen (Haddjeri et al. 1998[30], Clement et al. 1992[17]). Mirtazapin besitzt eine sehr geringe Affinität zu 5 –  $HT_{1A}$ - Rezeptoren, wodurch die Wirkung von Serotonin an den 5 –  $HT_{1A}$ -Rezeptoren nicht beeinflusst wird. Dieser Mechanismus der Stimulation des Rezeptortyps 5 –  $HT_{1A}$  führt zu einer antidepressiven und möglicherweise einer anxiolytischen Wirkung (Haddjeri et al. 1998[29]). Das Nettoergebnis der Mirtazapin-Wirkung ist ein Anstieg der Serotonin-Freisetzung. Mirtazapin antagonisiert die 5 –  $HT_2$ - und 5 –  $HT_3$ -Rezeptoren, dadurch treten serotoninbedingte unerwünschte Wirkungen, wie Angst, Agitiertheit, sexuelle Dysfunktion und Gastrointestinale Nebenwirkungen selten auf (Kasper 1997[38]). Mirtazapin hat eine sehr geringe Affinität zu  $\alpha_1$ -Adrenorezeptoren, Muscarin- und Dopamin- Rezeptoren. Diese Tatsache erklärt, daß antiadrenerge (Tachykadien, orthostatische Hypotonie), anticholinerge (Sehstörungen, Miktionsstörungen, Obstipation) und dopaminerge Nebenwirkungen fast völlig fehlen. Dagegen besitzt Mirtazapin eine relativ starke Affinität zu Histamin-Rezeptoren, welches für die sedierende Wirkung von Mirtazapin verantwortlich ist. Klinische Studien haben aber gezeigt, daß Mirtazapin keine starke Sedierung ausübt. Dies ist dadurch erklärbar, daß die aktivierende Wirkung von Mirtazapin auf das noradrenerge System die sedierende Wirkung über die Histamin-Rezeptoren teilweise kompensiert (de Boer 1996[20], de Boer et al. 1995[21]).

## 1.4. Pharmakokinetik

Bei oraler Aufnahme wird Mirtazapin rasch und vollständig aus dem Magen-Darmtrakt resorbiert. Maximale Plasmaspiegel werden nach etwa zwei Stunden erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit liegt sowohl nach Einmal-als auch nach Mehrfachgabe bei 50%

(Voortman et al. 1995[63]). Vorläufige Studienergebnisse weisen darauf hin, daß Nahrung im Magen nur einen sehr geringen Effekt auf die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Mirtazapin-Resorption ausübt (Cohen et al. 1997[18]). Mirtazapin zeigt innerhalb des empfohlenen Dosisbereichs (15-45mg) eine lineare Kinetik (Timmer et al. 1995[60]). Ein Steady state wird nach ca. fünf Tagen bis spätestens nach 11 Tage erreicht (Voortman et al. 1995[63]). Die Plasmaproteinbindung beim Menschen ist unspezifisch und reversibel, sie beträgt ca.85%. Mirtazapin wird überwiegend in der Leber metabolisiert. Der Abbauweg erfolgt über Demethylierung, Oxidation und Konjugation. Mirtazapin und seine Metabolite werden bis zu 85% im Urin und bis 15% mit der Faeces ausgeschieden (Sitsen et al. 1995[58]). Die Eliminationshalbwertszeit von Mirtazapin liegt zwischen 20 - 40 Stunden, so daß ein Dosierungsschema mit einer täglichen Einmalgabe ohne das Risiko einer Substanzakkumulation möglich ist (Montgomery 1995[47]). Das Demetyl-Mirtazapin ist außer der aktiven Muttersubstanz Mirtazapin die einzige pharmakologische aktive Substanz, die drei-bis viermal schwächer wirksam ist als die Muttersubstanz (Sitsen et al. 1995[58], Zivkov et al. 1995[66]). Die hepatischen Isoenzyme P450-2D6 und P450-1A2 sind wichtig für die Bildung des Hydroxymetaboliten, das P450-3A4 Enzym ist notwendig für die Bildung des Demetyl-und N-Oxid-Metaboliten. Da Mirtazapin im Gegensatz zu anderen neuen Antidepressiva die CYP2D6, CYP1A2 und CYP3A4 Isoenzyme nicht hemmt, sind keine Einflüsse auf die Pharmakokinetik von Begleitmedikation zu erwarten, die über diese Cytochrom-P450 Isoenzyme metabolisiert werden (Caccia 1998[15]).

## 2. Methodik

### 2.1. Versuchsanordnung

In dem Zeitraum von Juli 1996 bis Juli 1997 wurden in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätskrankenhauses Hamburg- Eppendorf sämtliche Patienten erfasst, die im Rahmen ihrer Behandlung in einer vergleichenden Untersuchung auf Mirtazapin (Remergil) eingestellt oder auf diese umgestellt wurden. In dieser Untersuchung wurde die Wirksamkeit und die Nebenwirkungen neuerer Antidepressiva wie z.B. Mirtazapin und Venlafaxin (Trevilor) im Vergleich zu trizyklischen Antidepressiva (Amitryptilin) oder selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (Fluvoxamin) erfasst.

Die Teilnahme an dieser Untersuchung war freiwillig. Dabei wurden die Patienten auf die Freiwilligkeit der Untersuchung hingewiesen und ihnen die Möglichkeiten offen gelassen, die Teilnahme an der Untersuchung abzulehnen. Nach ausführlicher Aufklärung über die geplante Untersuchung mußten die Teilnehmer ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Untersuchung schriftlich erklären (informed consent). Bei einer Einverständnis der Patienten mit der Befragung, wurde ihnen der Ablauf der Untersuchung erklärt. Die Untersuchten wurden auf offenen und gemischten Stationen behandelt.

### 2.1.1. Einschlußkriterien

Die Patienten wiesen alle die Diagnose einer depressiven Störung nach ICD-10 des Classification of Mental and Bahavioural Disorders ( F31.3-5, F32, F33, F34, F38) bzw. DSM-IV (293.83, 296.2, 3, 5, 300.4, 311) auf (Dilling et al. 1993[24]). Die Randomisierung erfolgte in vier Behandlungsarme nämlich nach den Geburtsdaten der jeweiligen Patienten. Diese war folgendermaßen eingeteilt: Diejenigen Patienten erhielten Mirtazapin (Remergil), deren Geburtsdatum am 1.-8. eines Monats lag, Fluvoxamin (Fevarin) am 9.-15. Geburtsdatum eines Monats. Amitriptylin (Saroten ret.) am 16.-22. und Venlafaxin (Trevilor) am 23.-31. Geburtsdatum eines Monats. Ausgenommen von dieser Regel waren Patienten, bei den aufgrund kardiovaskulärer Erkrankung (Herzrhythmusstörungen Lown Grad III oder mehr, AV-Block Grad II oder mehr, Herzinsuffizienz NYHA Grad III oder mehr) eine Gabe von Amitriptylin nicht möglich war. Bei diesen Patienten erfolgte stattdessen die Zuteilung zu Gruppe 2 ( Fluvoxamin, dann Mirtazapin, dann Venlafaxin). Auch Patienten mit ungenügender therapeutischer Wirksamkeit im Rahmen einer Vorbehandlung mit einem der genannten Präparaten (ausreichende Dosierung und Behandlungsdauer) wurden in eine andere Behandlungsgruppe eingeschlossen. Die Umstellung erfolgte wie aus siehe Tabelle 2.1 ersichtlich.

Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe3	Gruppe 4
Mirtazapin	Fluvoxamin	Amitriptylin	Venlafaxin
↓	↓	↓	↓
Fluvoxamin	Mirtazapin	Venlafaxin	Amitriptylin
↓	↓	↓	↓
Amitriptylin	Venlafaxin	Mirtazapin	Fluvoxamin

Tabelle 2.1.: Medikation der Patienten bei Umstellung

### 2.1.2. Ausschlußkriterien

Als Ausschlußkriterien galten unzureichende Sprachkenntnisse, und die Ablehnung der Untersuchung durch die Patienten. Wenn gravierende Nebenwirkungen auftra-

ten ( z.B. Krampfanfall, Suizidversuch und schwere kardiovaskuläre Störungen), die zum Absetzen der Medikation führten, wurden die Patienten ebenfalls aus der Untersuchung ausgeschlossen. Auch bei Überschreitung der im Rahmen der Untersuchung erlaubten Zusatzmedikation wurden sie ausgeschlossen.

### **2.1.3. Präparatwechsel**

Ein vorzeitiger Wechsel des Präparates war möglich bei Nonresponder, wenn nach vier Wochen keine Reduktion (um 50%) in der MADRS zu erkennen war. Auch eine deutliche kurzfristige Verschlechterung des Zustandes des Patienten, sowie gravierende Nebenwirkungen (z.B. Suizidalität) und der dringende Wunsch des Patienten machten einen vorzeitigen Präparatwechsel möglich. Bei Wechsel des Präparates sollte eine 3 Tage wash-out-Phase eingehalten werden. Die Umstellung erfolgte gemäß Darstellung in Tab. 2.1 auf ein anderes Präparat.

### **2.1.4. Untersuchungszeitpunkte**

Der Untersuchungszeitraum der Studie sollte maximal 42 Tage betragen. Untersuchungszeitpunkte waren zu Behandlungsbeginn an (Aufnahmeuntersuchung, Tag 0), Tag 3, Tag 7, Tag 10, Tag 14, Tag 21, Tag 28, Tag 35, Tag 42 und Entlassungstag (Abschlußuntersuchung), an dem der Patient aus der stationären Behandlung entlassen wurde. Bei vorzeitiger Entlassung wurde am letzten stationären Tag die Abschlußuntersuchung durchgeführt.

Die *Aufnahme* war definiert als der Zeitpunkt, an dem die Patienten das Mirtazapin im Rahmen ihres stationären aktuellen Aufenthaltes zum erstenmal verordnet bekamen oder von einer anderen Medikation auf diese umgestellt wurden. Vor Behandlungsbeginn sollte eine 3tägige wash-out Phase ( Aufnahme bis Tag 0 = 3 Tage ) eingehalten werden. Bei Vorbehandlung mit MAO-Hemmer wurde die wash-out Phase auf 14 Tage verlängert. Patienten, bei denen eine Notwendigkeit einer medikamentösen Therapie in der wash-out Phase auftrat, konnten mit Diazepam bis 20 mg/d behandelt werden.

Als Entlassung oder Therapieende galt der Zeitpunkt, an dem die Patienten aus dem stationären Aufenthalt entlassen wurden oder aber die Medikation von Mirtazapin abgesetzt, bzw. auf ein anderes Antidepressivum umgestellt wurde.

### **2.1.5. Dosierung**

Es wurde ein Dosisregime empfohlen, bei dem eine Aufdosierung von 15 mg Mirtazapin bis zur Zieldosierung von 45 mg in einer Woche erfolgen sollte. Eine höhere Dosierung erfolgte nur bei durch Plasmasspiegel identifizierten Fast- Metabolizern. Bei Patienten, die wahrscheinlich dosisbedingte Nebenwirkungen zeigten, wurde eine niedrigere Dosierung von Mirtazapin empfohlen. Die Medikation erfolgte üblicherweise als Einmaldosierung abends. Als Zusatzmedikation bei bestehender Indikation waren erlaubt Haloperidol 5 mg/d, Diazepam 20 mg/d und Ximovan 2mg/d.

## **2.2. Versuchsdurchführung**

### **2.2.1. Persönliche Ansprache des Patienten**

Die Patienten wurden kurz nach der stationären Aufnahme oder bei Medikamentenumstellung, deren Therapieplan den Einsatz von Mirtazapin vorsah, auf ihren Stationen aufgesucht und um Beteiligung in die Untersuchung und Mithilfe bei der Befragung gebeten. Ihnen wurden die Untersuchungsinstrumente (Fragebögen) vorgestellt. Um die Fragebögen selbstständig ausfüllen zu können, wurden die Patienten gebeten zunächst die Einleitungen der Fragebögen aufmerksam zu lesen und danach diese auszufüllen. Die kurzen Instruktionen zum Ausfüllen der Fragebögen waren in den Kopfzeilen des jeweiligen Fragebogen enthalten. Die Reihenfolge, in der die Fragebögen an dem jeweiligen Untersuchungstermin ausgehändigt wurden, war zufallsbestimmt. Den Patienten war die Reihenfolge der Bearbeitung freigestellt. Die Untersuchung fand nur jeweils bei einem Patienten statt, auch wenn an einem Tag mehrere Patienten untersucht wurden, passierte dieses nie in einer Gruppe. Die Zeit des Ausfüllens war nicht

vorbestimmt. Beim Einsammeln der Fragebögen wurde auf Vollständigkeit der Antworten geachtet und gegebenenfalls bei fehlenden Antworten um Vollständigkeit gebeten, wenn dies im Rahmen des depressiven Zustandes desjenigen Patienten möglich war.

### **2.2.2. Untersuchungsinstrumente**

Das Studienprotokoll sah vor, mittels des Beck' schen Depressions Inventar (BDI, Beck et al. 1961[8], Steer et al. 1986[56]) zu verschiedenen Zeitpunkten der antidepressiven Therapie von den Patienten eine Selbstbeurteilung des subjektiven Befindens zu erhalten. Parallel dazu wurden die Self- Rating Depression Scale (SDS, Zung 1965[67]) sowie das Beck Anxiety Inventory (BAI, A.P.A. 2000[3]) eingesetzt.

Die behandelnden Ärztinnen und Ärzte erhielten zu gleichen Zeitpunkten Fragebögen der Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (MADRS, Montgomery & Asberg 1979[46]), der Serotonin-Syndrom-Skala (SSS, Hegerl et al. 1998[32]) und ein Verlaufsbogen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen.

Die erhobenen, subjektiven Patientendaten wurden mit den objektiven Informationen aus der MADRS verglichen. Alle Fragebögen wurden an gleichen Tagen ausgegeben, die SDS wurde jedoch am 10.Tag der Therapie allein ausgegeben.

Begleitend zu den Fragebögen wurden auch laborchemische Untersuchungen durchgeführt. Dazu wurden an allen Tagen der Studie außer am Tag 3, 10 und 35 Parameter erhoben. Das Labor sah die Untersuchung vom Differentialblutbild (Hämatologisches Profil und Leukozytendifferenzierung) und von den Elektrolyten sowie der Leberparameter vor.

Weitere Studienbegleitende Untersuchungen waren das EEG, EKG und die Gewichtsmessung. Das EEG wurde soweit möglich am Aufnahmetag zusammen mit dem EKG und der Gewichtsmessung durchgeführt. Dieses wurde fortgeführt am 7., 21. Tag und am Entlassungstag. Die EKG- Untersuchung war für den Tag 14, 28 und den Entlassungstag vorgesehen. Die Gewichtsmessung war begleitend und zusätzlich am 35. und 42. Tag.

Die Daten über das Alter, Dauer der Erkrankung, Diagnosen, Vorbehandlung mit anderen Antidepressiva und andere soziodemographische Daten wurden aus anamnestischen Gesprächen und den zur Verfügung stehenden Krankenblättern und Arztbriefen erhoben.

### **2.2.3. Soziodemographische Patientendaten**

Mit diesen Daten wurde das individuelle Profil der Patienten erfaßt. Besonders Berücksichtigt wurden Daten über:

- Alter und Geschlecht
- Diagnosen
- Komorbidität
- Dauer der Erkrankung
- Dauer der stationären Behandlung
- Anzahl der stationären Vorbehandlungen
- Vorbehandlung mit Antidepressiva
- Dosierung



## 2.3. Meßinstrumente

### 2.3.1. Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS)

Dieser validierte multidimensionale (zwei oder mehrere Aspekte umfassend) (Albertsnagel et al. 1986[1]) Interview-Fragebogen eignet sich zur Beschreibung einer depressiven Stimmungslage, dem Verlauf einer depressiven Störung und zum Nachweis der Wirksamkeit einer antidepressiven Therapie. In der Montgomery Asberg Depression Scale beziehen sich zehn Fragen auf die Intensität der depressiven Stimmungslage und auf kognitive, vegetative und Verhaltensaspekte. Der Untersucher bewertet die Fragen auf einer Skala mit 7 (0-6) Punkten. Bei den Skalenwerten 0,2,4 und 6 werden jeweils Umschreibungen gegeben; in manchen Fällen können die dazwischen liegenden Werte (1, 3 und 5) verwendet werden. Die Referenzperiode wird offen gelassen. In zahlreichen Untersuchungen wurde die MADRS bereits erfolgreich eingesetzt (Kasper et al. 1997[41], Burrows et al. 1997[14], Holm et al. 1999[34], v.Moffaert et al. 1995[45], Martilla et al. 1995[44], Richou et al. 1995[54], Bruijn et al. 1996[11], Hoyberg et al. 1996[35], Claghorn et al. 1995[16], Bremner 1995[9], Smith et al. 1990[55]). Allgemein wird eine 50%ige Reduktion des Summenscores als Besserung angesehen (Neumann et al. 1998[49]). Der Test weist eine gute Validität und Reliabilität auf (Neumann et al. 1998[49]).

### 2.3.2. Beck Depression Inventory (BDI)

Das Beck Depression Inventory (BDI) (Beck et al. 1961[8]) stellt ein Selbstbeurteilungsinstrument dar, welches zur Erfassung der Schwere einer depressiver Symptomatik verwendet wird. Gleichzeitig gibt er im Verlauf die Veränderung der Schwere der Erkrankung, sowie den Therapieerfolg wieder. Beck (Beck et al. 1961[8]) sammelte Aussagen von depressiven Patienten und ordneten diese in 21 Gruppen von vier Aussagen. Die 21 Gruppen sind alphabetisch von A bis U geordnet. Die vier Aussagen stehen immer in einer Rangordnung vom Fehlen eines Symptoms bis zu einer schweren

Ausprägung von depressiven Symptomen. Dabei sind in einfachen Sätzen die depressiven Symptome in aufsteigender Schwere und zunehmender Beeinträchtigung von 0 = nicht vorhanden, über 1 = leichte Ausprägung, 2 = mäßige Ausprägung, bis starke Ausprägung beschrieben. Pro Aussage kann der Proband einen Wert von 0 bis 3 erreichen, und der Summenwert über alle 21 Items gibt den Schweregrad der Depression an. Die Referenzperiode ist am *Tag der Testnahme, die letzte Woche einschließlich heute*. Durch den BDI werden sechs der neun DSM III Kriteriensymptome vollständig, zwei (Symptome der Gewichtszunahme und gesteigertes Schlafbedürfnis) nur teilweise und eines (Agitation) nicht erfaßt (Hautzinger et al. 1994[31]). Die Berücksichtigung der ersten Merkmale würden eine hohe Rate fälschlicherweise auffälliger Skalenwerte resultieren, aufgrund der Häufigkeit bei Gesunden. Die Agitiertheit wird als beobachtbares klinisches Symptom gesehen, das für Selbstbeurteilungen generell unpassend erscheint (Hautzinger et al. 1994[31]). Der Test weist eine gute Validität und Reliabilität auf (Hautzinger et al. 1994[31]). Außerdem weist das BDI gut auf therapiebedingte Veränderungen hin. Das Beck Depression Inventory (BDI) erwies sich auch in anderen Studien als ein sensibles Meßinstrument (v.Moffaert et al. 1995[45], Martilla et al. 1995[44]).

### **2.3.3. Self-Rating Depression Scale (SDS)**

Die Self-Rating Depression Scale (SDS) (Zung 1965[67], Zung 1986[68]), auch bekannt als die ‚Zung‘ ist eine multidimensionale Selbstbeurteilungsskala (zwei oder mehrere Aspekte umfassend), die je zehn Fragen enthält, die sich entweder auf das Vorhandensein von depressiven Symptomen (symptomatisch positiv) oder auf das Fehlen solcher Symptome (symptomatisch negativ) beziehen. Der Proband muß auf einer Vierpunkteskala angeben, wie oft zwanzig Beschwerden vorkommen (1 = ‚selten oder nie‘, 2 = ‚manchmal‘, 3 = ‚oft‘, 4 = ‚fast immer oder immer‘). Bei letztgenannten Fragen wird die Kodierung umgekehrt (nämlich 4,3,2,1). Eine explizite Referenzperiode wird nicht gegeben, diese kann die ‚die letzte Woche‘ oder ‚im Moment‘ sein. Als Morbiditätshinweis gelten Gesamt-Rohwerte ab 41 (Zung 1986[68]). Das Verfahren dient

zur Aufdeckung und Quantifizierung depressiver Symptome. Es soll auch Anwendung finden zur Verlaufsbeschreibung sowie zum Effizienzvergleich unterschiedlicher Behandlungen (Zung 1965[67], Zung 1986[68]). Die Self-Rating Depression Scale (SDS) fand in den internationalen Studien eine breite Anwendung, und erwies sich auch hier als ein sensibles Meßinstrument (v.Moffaert et al. 1995[45], Claghorn et al. 1995[16], Bremner 1995[9], Smith et al. 1990[55]).

#### **2.3.4. Beck Anxiety Inventory (BAI)**

Das Beck Anxiety Inventory (BAI) (A.P.A. 2000[3]) umfaßt 21 Symptome, die syndromal Angst und Ängstlichkeit, unabhängig von der nosologischen Diagnose erfassen sollen. Dieses Verfahren dient zur Messung der Ausprägung von Angst und Ängstlichkeit bei depressiven Patienten. Diese Items beinhalten typische Symptome der Angst wie z.B. Nervosität, innere Unruhe, Schwindel, Herzrasen oder Herzklopfen, Magen- oder Darmbeschwerden, Hitzegefühle bzw. Schwitzen. Zu jeder Aussage sind vier weitere Aussagen zugeteilt, die die Schwere der Symptomatik in aufsteigender Beeinträchtigung von 0 = überhaupt nicht, über 1 = ‚wenig, es stört mich nicht sehr‘, 2 = ‚mittel, es war sehr unangenehm, ich konnte es aushalten‘, bis 3 = ‚stark, ich konnte es kaum aushalten‘ beschreiben. Der Test wird als Indikator von Ängstlichkeit interpretiert. Es weist ebenfalls eine hohe Validität sowie Reliabilität auf. Die Referenzperiode wird angegeben in ‚der letzten Woche‘, bis ‚einschließlich heute‘ (A.P.A. 2000[3], Stieglitz et al. 2001[57]).

#### **2.3.5. Serotonin- Syndrom- Skala (SSS)**

Die Serotonin- Syndrom- Skala (SSS) (Hegerl et al. 1998[32]) beinhaltet 12 Nebenwirkungen, die nach Aufnahme von serotonerger Substanzen auftreten können. Auf einer vierstufigen Skala beurteilt der Untersucher die Ausprägung der jeweiligen Symptome. Diese sind graduiert von 0 = ‚Symptom nicht vorhanden‘, über 1 = ‚Symptom leicht ausgeprägt‘, 2 = ‚Symptom mittelschwer ausgeprägt‘, bis 3 = ‚Symptom schwer

ausgeprägt'. Ein Serotonin- Syndrom besteht, wenn der Summenscore der Items 1-9 größer 6 ist. Diese Items beinhalten die Nebenwirkungen Fieber, Durchfall, Tremor, Schwindel, Hypomanie, Schwitzen, Hyperreflexie, Myoklonien, Agitiertheit und Orientierungsstörungen (Hegerl et al. 1998[32]).

### **2.3.6. Verlaufsbogen Unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW)**

Der Verlaufsbogen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) umfaßt 29 Symptome, die bei der Einnahme von Antidepressiva auftreten können. Dies sind gastrointestinale Beschwerden, anticholinerge Symptome, vegetative Symptome, neurologische Symptome, Arthralgien, sexuelle Dysfunktion, allergische Reaktion, Appetitverlust und Appetit- bzw. Gewichtszunahme. Die Symptome sind graduiert von 0 =,keine UAW', über 1 =,schwache UAW', 2 =,mittelstarke UAW', bis 3 =,starke UAW'. Durch eine zusätzliche Spalte können die jeweiligen Symptome mit *neu* angekreuzt werden, wenn diese zuvor noch nie aufgetreten waren. Der Untersucher wird gebeten, die eventuell auftretenden Nebenwirkungen zu beurteilen.

## 2.4. Auswertung der Meßinstrumente

Bei den regelmäßigen Stationsbesuchen wurden bei Entgegennahme der Fragebögen diese auf Unklarheiten bzw. Unvollständigkeiten hin überprüft und gegebenenfalls um Korrektur dieser gebeten.

### 2.4.1. Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS)

Bei der MADRS erfolgte die Auswertung durch addieren der einzelnen Punktwerte in den verschiedenen Frageskalen. Die minimal erreichbare Punktzahl war 0, maximal konnten 60 Punkte vergeben werden. Je schwerwiegender die depressive Symptomatik des Patienten eingeschätzt wurde, desto höher wurden diese in Punktwerten beurteilt. Eine Punktreduktion wies somit auf eine Besserung der Symptomatik hin. Durch den Summenscore der einzelnen MADR-Skalen wurde ein Gesamtüberblick über den Schweregrad der jeweiligen psychopathologischen Einschätzung gegeben. Je niedriger der Punktwert in dem Summenscore, desto besser war die Einschätzung des Therapieeffektes für den Patienten aus der Sicht der behandelnden Ärztin bzw. des behandelnden Arztes. Lag der Summenscore zwischen 0 bis 12 wurde der Patient als unauffällig (vollremittiert) betrachtet. Bei Werten über 12 bis 21 muß von einer leichten Form der Depression bzw. Teilremission ausgegangen werden. Dagegen zeigten Werte über 21 bis 28 eine mäßige Form der Depression an. Bei einem Summenscore über 28 lag eine schwere Form der Depression vor. Eine Punktreduktion um mindestens 50% im Summenscore wurde als Response auf die Therapie gewertet (Neumann et al. 1998[49]).

### 2.4.2. Beck Depression Inventory (BDI)

Die Auswertung des BDI erfolgte durch Addition der angekreuzten Aussagen. Je Gruppe ging nur eine und zwar die am höchsten zählende Aussage in den Summenscore ein. Beim 19. Item mit dem Buchstaben S, wurde die Zusatzfrage *Ja*, mit 0 gewertet, wenn dieses angekreuzt wurde und die Zusatzfrage *Nein*, mit 1. Die erreichbare Minimalpunktzahl im Summenscore war 0, maximal konnten 63 Punkte erreicht werden.

Auch hier gab der Summenscore der einzelnen BDI- Werte ein Gesamtüberblick über den Schweregrad der jeweiligen depressiven Einschätzung an. Werte unter 11 Punkten wurden als unauffällig, im normalen Bereich gesehen. Werte zwischen 11 und 17 Punkten wiesen auf eine milde bis mäßige Ausprägung depressiver Symptome hin. Werte von 18 und darüber wurden als klinisch relevant gewertet (Hautzinger et al. 1994[31]).

### **2.4.3. Self-Rating Depression Scale (SDS)**

Die Auswertung der SDS erfolgt durch Addition der Itempunktwerte. Die erreichbare Minimalpunktzahl im Summenscore war 20 Punkte, maximal konnten 80 Punkte erreicht werden. Außerdem läßt sich ein SDS-Index durch Dividieren des Summenscores durch 80 (maximale Punktzahl) multipliziert mit 100 errechnen. Der Schweregrad der depressiven Einschätzung läßt sich durch folgende Orientierungswerte angeben. Werte unter 40 Punkten liegen innerhalb einer Normalpopulation. Werte von 41 - 47 weisen auf eine leichte Depression hin. Bei Werten von 48 - 55 wird von einer mäßig bis schwer ausgeprägter Depression ausgegangen. Liegen die Werte über 55 weisen diese auf eine schwere Depression hin (Zung 1986[68]).

### **2.4.4. Beck Anxiety Inventory (BAI)**

Das Beck Anxiety Inventory beinhaltet 21 Items körperlicher und psychischer Angstsymptome. Auf einer Vierpunkteskala mit aufsteigender Punktwertung ( von 0-4 ) beurteilt der Proband die Schwere der jeweiligen ängstlichen Symptomatik. Durch die Addition der einzelnen Itempunktwerten wird das BAI ausgewertet. Im Summenscore konnten minimal 0 Punkte bis maximal 63 Punkte erreicht werden. Je höher der Summenscore, desto schwerer ausgeprägter beurteilten die Patienten ihr subjektiv ängstliches Empfinden. Werte einer Normalpopulation liegen bei 0 - 9 Punkten. Eine leichte Angstsymptomatik zeigen Werte von 10 - 18 an, während Punktwerte von 19 - 29 auf eine mäßig bis schwer ausgeprägte Angst hinweisen. Bei Werten von 30 - 63

wird von einer schweren Angstsymptomatik ausgegangen (A.P.A. 2000[3], Stieglitz et al. 2001[57]).

#### **2.4.5. Serotonin- Symptom- Skala (SSS)**

Die Auswertung der SSS erfolgt durch addieren der jeweiligen Itempunktzahl. Die SSS beinhalte 12 Items bei der minimal 0 Punkte bis maximal 36 Punkte erreicht werden können. Je höher der Summenscore, desto wahrscheinlicher liegt ein Serotonin-Syndrom vor, bei einem Summenscore der Items 1-9 (s.o.) größer 6 und wenn die Symptome in wahrscheinlichem Zusammenhang mit der Einnahme serotonerger Substanzen stehen, ist von einem Serotonin-Syndrom auszugehen (Hegerl et al. 1998[32]).

#### **2.4.6. Verlaufsbogen Unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW)**

Der Verlaufsbogen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen wird durch Addition der einzelnen Itempunktwerte des jeweiligen Untersuchungstages bewertet. Dieser beinhaltet 29 Items (s.o.), die von 0 bis 3 ( von keine bis starke UAW) graduiert sind. Der Summenscore der einzelnen Itempunktwerten über den gesamten Untersuchungszeitraum gibt den Schweregrad der jeweiligen unerwünschten Arzneimittelwirkung wieder.

Bei den Aussagen, die von den Patienten nicht beurteilt oder die Markierung nicht eindeutig war, wurde dieses Item als unbeantwortet aus der Wertung genommen. Da die Anzahl der unbeantworteten Fragen der jeweiligen Fragebögen gering war, blieben sie bei den Berechnungen unberücksichtigt.

#### **2.4.7. Statistische Auswertung**

Bei der Verlaufsbeurteilung kam die ‚observed cases‘(OC)- Analyse bei allen Meßinstrumenten, bei MADRS, SDS und SSS zusätzlich auch eine ‚last observation carried

forward' (LOCF)- Analyse zur Anwendung. Zur statistischen Analyse wurde der Wilcoxon Signed Ranks Test verwendet. Das Signifikanzniveau wurde auf  $p \leq 0.05$  festgelegt. Die Ergebnisdarstellung erfolgte durch Angaben von Mittelwert und Standardabweichung.



## 3. Untersuchungsergebnisse

Bedingt durch den klinischen Ablauf und die Stimmungslage der Patienten, die krankheitsbedingten, situativen oder medikamentösen Schwankungen unterworfen war, war es nicht immer möglich, alle Testverfahren zum vorgesehenen Zeitpunkt durchzuführen. Bezüglich der ärztlichen Fragebögen gab es geringe Ausfälle, die durch Krankheit oder Urlaub zu erklären waren. Es wurden insgesamt 36 Patienten der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätskrankenhauses Eppendorf untersucht, die eine antidepressive Therapie mit Mirtazapin erhielten.

### 3.1. Patientenbeschreibung

Von den 36 aufgenommenen Patienten handelte es sich bei 64% der Patienten um vielfach therapieresistente bzw. schwer behandelbare depressive Störungen, mit langer Dauer der Erkrankung, häufigen stationären Vorbehandlung sowie vielfacher Vormedikation mit Antidepressiva. Die Geschlechterverteilung war ausgeglichen, 18 Patienten (=50%) waren männlich und 18 (=50%) weiblich. Das Alter der Patienten lag im Mittel bei  $55 \pm 14$  Jahren (20-79 Jahre). Die Dauer der stationären Behandlung lag im Mittel bei 53 Tagen  $\pm 34$  (14-170 Tage). Die Anzahl der stationären Behandlungen lag im Mittel bei 3 mit  $\pm 3$  (0-12). Von den 36 Patienten hatten 39% erstmalig eine depressive Episode und 61% rezidivierende depressive Episoden. Die Dauer der aktuellen Episode lag im Mittel bei  $15 \pm 22$  Monaten (1-96 Monate). Bei Patienten mit

rezidivierender depressiver Störung bestand die Krankheit seit  $9 \pm 12$  Jahren. Siehe Tabelle 3.1.

Charakteristika	Mirtazapin
Patienten	n=36
Geschlecht	
Männlich	50%
Weiblich	50%
Alter	
MW±STW	55 ± 14
Bereich	20-79
Dauer der stationären Behandlung	
≤ 1 Monat	14% (n=5)
1-3 Monate	69% (n=25)
3-6 Monate	17% (n=6)
MW ± STW ( in Tagen )	53±34
Anzahl der stationären Behandlung	
MW±STW	3±3
Episode	
erste	39%
wiederholte	61%
Dauer der Episode ( in Monaten )	
MW±STW	15±22
Ersterkrankung vor ( in Jahren ) MW±STW	9±12

Tabelle 3.1.: Daten zum Patientenkollektiv

### 3.1.1. Stationäre Vorbehandlung

Die Anzahl der stationären Vorbehandlungen wurde aus den Krankenakten und Arztbriefen ermittelt und wird in der Tabelle 3.2 dargestellt.

Stationäre Aufenthalte	Anzahl der Patienten n= 36
zuvor noch nie	n= 13(36%)
bis zu zweimal	n= 10(28%)
zwei- bis viermal	n= 6(17%)
öfter als viermal	n= 7(19%)

Tabelle 3.2.: Anzahl der stationären Vorbehandlungen

### 3.1.2. Vorbehandlung mit Antidepressiva

Insgesamt 23 Patienten waren jemals zuvor medikamentös behandelt. Siehe Tabelle 3.3.

medikamentöse Vorbehandlung der Depression	Anzahl der Patienten n = 23
Amitryptilin	n=10
Clomipramin	n= 2
Imipramin	n= 1
Doxepin	n= 2
Paroxetin	n= 2
Venlafaxin	n= 4
Fluvoxamin	n= 3
Fluoxetin	n= 1
Mianserin	n= 1
Meclobemid	n= 3
Opi Pramol	n= 2
Lithium	n= 3
Carbamazepin	n= 3

Tabelle 3.3.: Frühere antidepressive Medikation vor Mirtazapin

In der folgenden Tabelle wird die Verteilung der Anzahl der zuvor eingenommenen Antidepressiva auf die Patienten dargestellt.

Anzahl der Antidepressiva	Anzahl der Patienten n= 36
keins zuvor	n= 11
eins zuvor	n= 14
zwei zuvor	n= 4
drei zuvor	n= 2
vier und mehr zuvor	n= 3
keine Angaben	n= 2

Tabelle 3.4.: Verteilung der Anzahl der zuvor eingenommenen Antidepressiva

### 3.1.3. Diagnosen unter Mirtazapin

Die größte Gruppe unter den Diagnosen machte die depressive Episode aus gefolgt von der rezidivierenden depressiven Störung. Das folgende Diagramm gibt eine Übersicht der Verteilung der einzelnen Diagnosen.

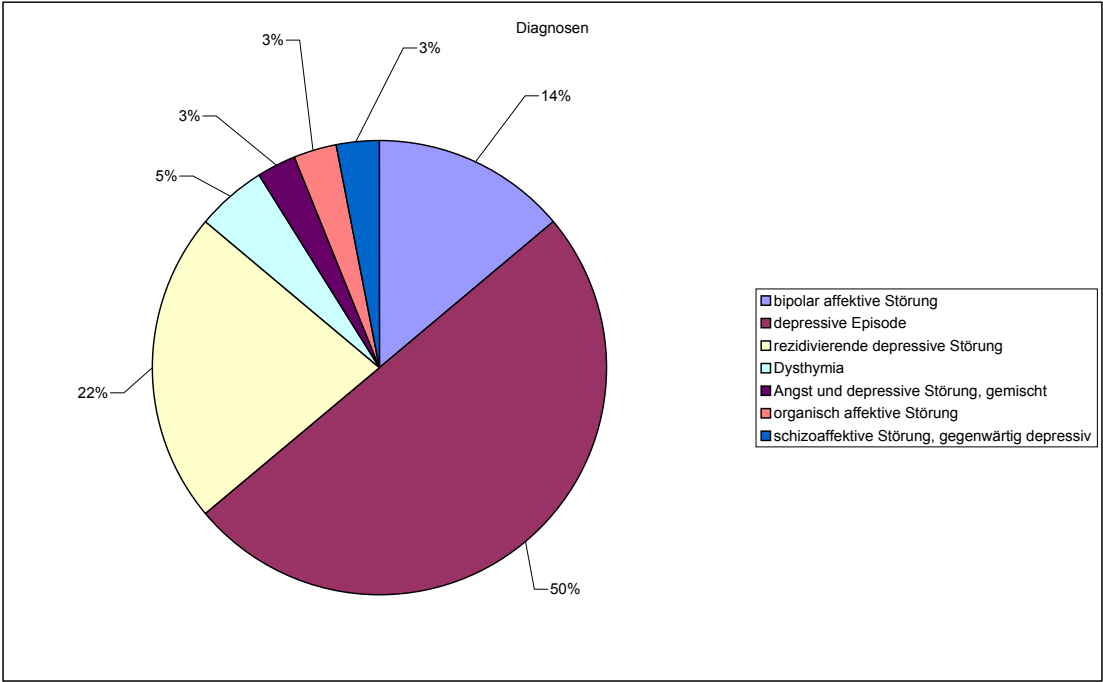


Abbildung 3.1.: Diagnosen der Studienpopulation

Die folgende Tabelle zeigt eine detaillierte Übersicht der einzelnen Diagnosen nach ICD-10.

Diagnosen der stationären Patienten nach ICD-10		Patientenanzahl n= 36
Internationale Klassifikation psychotischer Störungen		
F 31	bipolar affektive Störung	n= 3
F31.4	bipolar affektive Störung, gegenwärtig schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	n=2
F 32	depressive Episode	n= 3
F 32.1	mittelgradig depressive Episode	n= 7
F 32.2	schwere depressive Episode ohne psychotischen Symptomen	n= 2
F 32.3	schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	n= 5
F 33	rezidivierende depressive Störung	n= 1
F33.1	rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradig depressive Episode	n= 3
F 33.2	rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere depressive Episode, ohne psychotischen Symptomen	n= 3
F 33.3	rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere depressive Episode, mit psychotischen Symptomen	n= 1
F 34.1	Dysthymia	n= 2
F 03.21	organische affektive Störung	n= 1
F 25.1	schizoaffektive Störung, gegenwärtig depressiv	n= 1
F 41.2	Angst und depressive Störung, gemischt	n= 2

Tabelle 3.5.: Diagnosen nach ICD-10 Klassifikation (Dilling et al. 1993[24])

### 3.1.4. Komorbidität

Bei 6 Patienten wurde zusätzlich eine komorbide Persönlichkeitsstörung diagnostiziert, 1 Patient wies zusätzlich eine dementielle Erkrankung (dementielle vaskuläre Demenz) auf. 6 Patienten litten zusätzlich an einem Alkoholabusus, und 2 Patienten an einem Sedativa- Abusus.

Komorbidität	Anzahl der Patienten
Persönlichkeitsstörung :	n= 6
F 60.7 abhängige Persönlichkeitsstörung	n= 1
F 60.6 ängstliche Persönlichkeitsstörung	n= 1
F 60.8 passiv aggressive Persönlichkeitsstörung	n= 1
F 60.8 narzißtische Persönlichkeitsstörung	n= 3
Demenz (vaskuläre Demenz)	n= 1
Alkoholabusus	n= 6
Sedativa-Abusus	n= 2
Angst-und Panikerkrankungen	n= 1
Zwangsstörung	n= 1

Tabelle 3.6.: Komorbide Störung nach ICD-10 Klassifikation (Dilling et al. 1993[24])

### 3.1.5. Medikamentöse Therapie mit Mirtazapin

Die durchschnittliche Dosierung von Mirtazapin betrug bei  $37 \text{ mg} \pm 19 \text{ mg}$  (Bereich: 15-60 mg). Das folgende Diagramm zeigt die Dosierung von Mirtazapin am Entlassungstag. Mehr als die Hälfte der Patienten 61% (n=22) erhielten 30 mg Mirtazapin täglich, eine Dosierung von 15 mg erhielten 22% (n= 8) der Patienten, und 14% (n= 5) erhielten 45 mg Mirtazapin/die. Nur 3% (n=1) der Patienten erhielten Mirtazapin in einer Dosierung von 60 mg täglich.

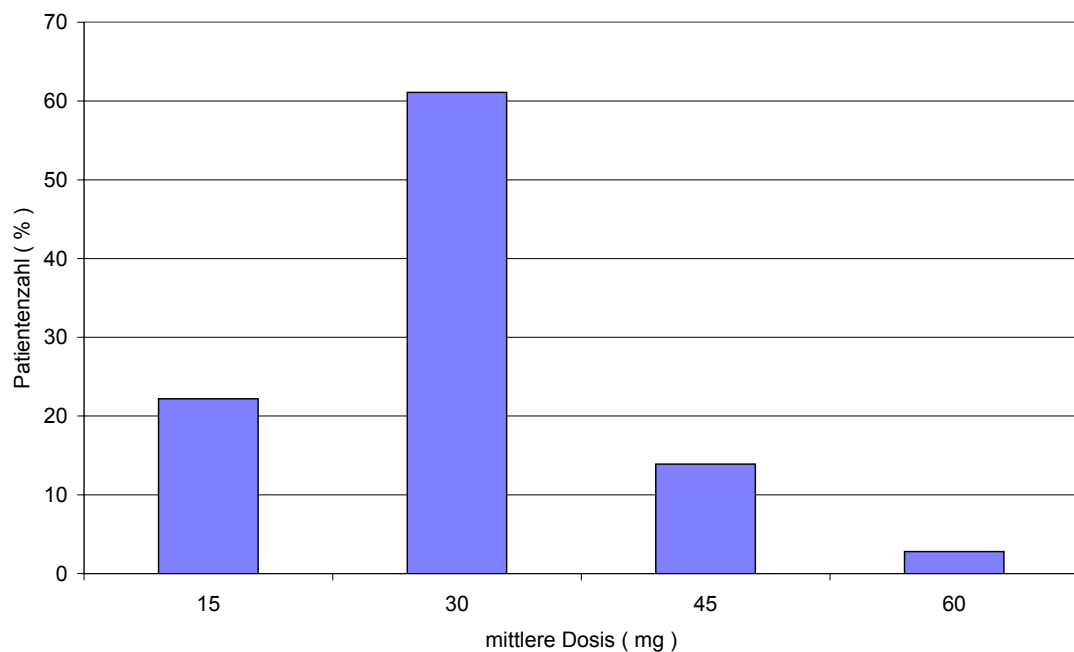


Abbildung 3.2.: Dosierung von Mirtazapin am Entlassungstag



## 3.2. Testverfahren

Ein großer Teil der Patienten konnte relativ früh aus der stationären Behandlung entlassen werden. Tabelle 3.7 zeigt die Anzahl der Patienten, die an den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten mit Mirtazapin untersucht werden konnten.

Untersuchungstag	MADRS (n)	SDS (n)	BDI (n)	BAI (n)
A	34	30	31	30
T3	29	23	0	0
T7	33	28	0	0
T10	0	26	0	0
T14	29	23	0	0
T21	23	19	0	0
T28	24	20	17	20
T35	18	14	0	0
T42	15	12	0	0
E	8	5	13	7

Tabelle 3.7.: Patientenanzahl

### 3.2.1. Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS)

Bei Aufnahme wiesen die Patienten einen durchschnittlichen MADRS-Score von  $30.9 \pm 9.2$  Punkten auf. Sowohl in der observed cases (OC)-Analyse als auch in der last observation carried forward (LOCF)-Analyse fand sich bereits nach 2 Wochen eine signifikante Reduktion des MADRS-Score (OC:  $22.7 \pm 9.9$  Punkte; LOCF:  $23.5 \pm 9.9$  Punkte; OC :  $p \leq 0.0001$  versus LOCF:  $p \leq 0.00001$ ). Am Tag 28 zeigte sich eine Punktereduktion in der MADRS um minus 12.4 Punkte auf  $18.5 \pm 10.6$  Punkte. In der LOCF-Analyse fiel das Ergebnis vergleichbar aus. Bei 9 Patienten (38%) kam es zu einer Punktereduktion im Summenscore um 50%, davon konnten fünf Patienten (21%) als vollremittiert entlassen werden. Diese Patienten wiesen Werte einer Normalpopulation auf (Neumann et al. 1998[49]). Eine Teilremission erreichten 8 Patienten, die eine Punktereduktion um 40% hatten. Keine wesentliche Besserung im MADRS-Score wurde bei fünf Patienten (21%) beobachtet und eine Verschlechterung bei einem Patienten. Bei einem Patienten war die Datenzulage zur Beurteilung des Verlaufs nicht ausreichend.

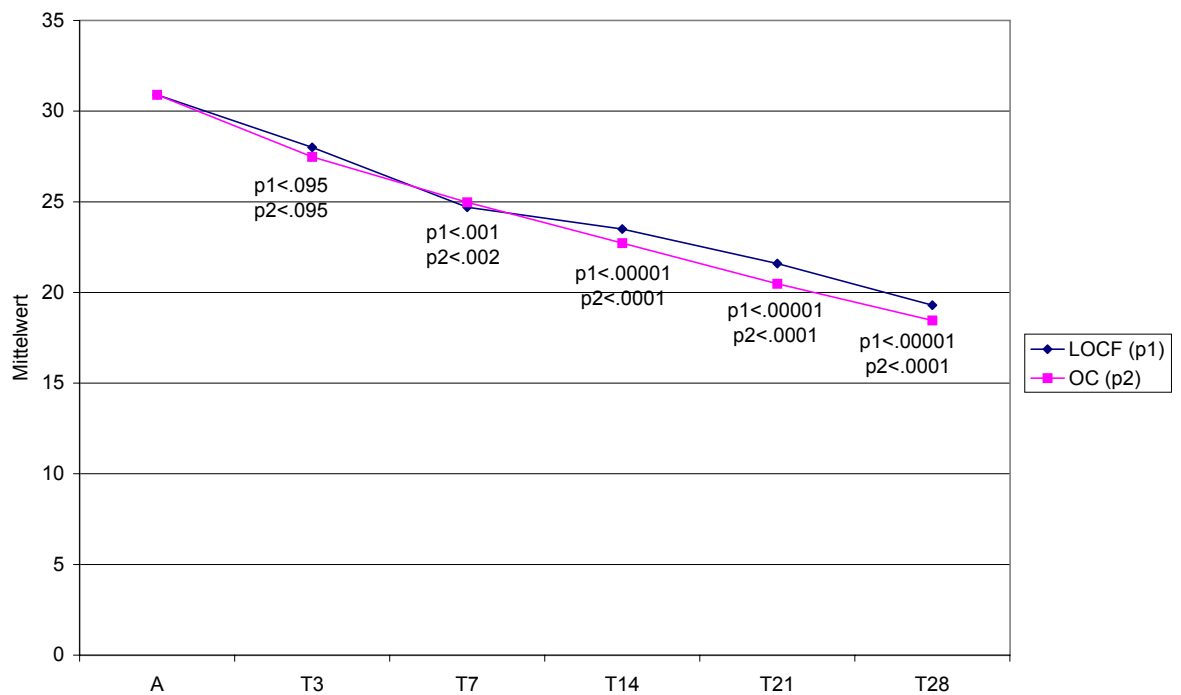


Abbildung 3.3.: Die Werte der MADRS-Skala

### 3.2.2. Self-Rating Depression Scale (SDS)

Zu Beginn erzielten die Patienten in der SDS-Skala  $51.9 \pm 8.7$  Punkte entsprechend einer mittleren bis schweren depressiven Symptomatik. Nach zwei Wochen (Tag 14) besserte sich die Selbstbeurteilung um 1.9 auf  $49.1 \pm 8.4$  Punkte. Die Besserung im SDS-Score war signifikant (OC:  $p \leq 0.02$  versus LOCF:  $p \leq 0.01$ ). Am Tag 28 zeigte sich eine Punktereduktion in der Selbsteinschätzung um minus 4.7 Punkte auf  $46.3 \pm 10.7$  Punkte. In der LOCF-Analyse fiel das Ergebnis vergleichbar aus. Auch hier war die Besserung im SDS-Score signifikant (OC:  $p \leq 0.004$  versus LOCF:  $p \leq 0.01$ ). Insgesamt 4

von 20 Patienten (20%) zeigten nach Ablauf von vier Wochen eine Symptomreduktion im SDS-Summscore um mindestens 50 Prozent. Diese wurden als vollremittiert entlassen und erreichten Werte einer Normalpopulation (Zung 1986[68]). Eine Teilremission war bei 4 (20%) Patienten zu verzeichnen, die eine Punktereduktion um 30% aufwiesen. Keine wesentliche Besserung im SDS-Score zeigten insgesamt 11 (55%) Patienten. Bei einem Patienten wurde der psychopathologische Befund im SDS als verschlechtert beurteilt. Zwei Patienten hatten die Selbstbeurteilung verweigert.

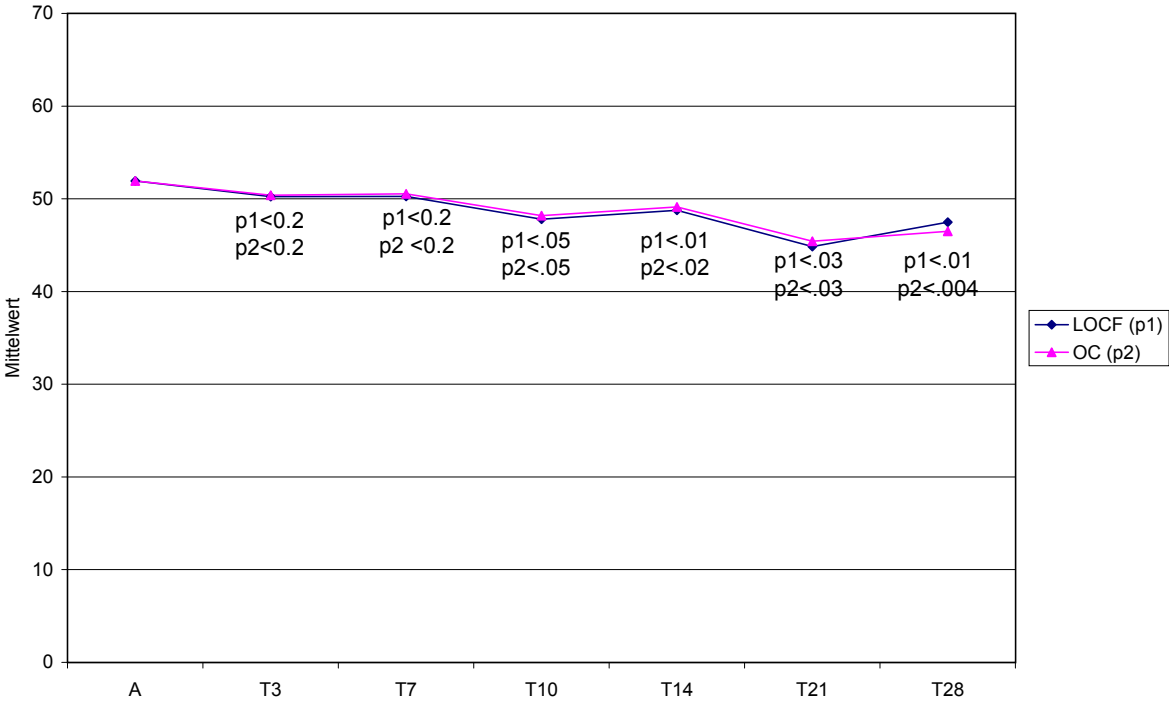


Abbildung 3.4.: Die Werte der SDS-Skala

### 3.2.3. Beck Depression Inventory (BDI)

Im Beck Depressions-Inventar beurteilten die Patienten bei Aufnahme die Schwere der depressiven Symptomatik im Mittel mit  $28.2 \pm 10.9$  Punkten, entsprechend einer mittleren bis schweren depressiven Symptomatik. Nach vier Wochen (Tag 28) zeigte sich eine Reduktion auf im Mittel  $19.5 \pm 10.5$  Punkte um minus 8.7 Punkte;  $p \leq 0.004$ . Vier von 17 Patienten (24%) zeigten eine Symptomreduktion im BDI-Summenscore um mehr als 50%. Diese Patienten wiesen anschließend Werte einer Normalpopulation auf, wie sie nach den Richtwerten des BDIs beschrieben sind (Hautzinger et al. 1994[31]). Weitere 4 (23%) Patienten beurteilten sich als gebessert, und zeigten eine Punktereduktion im BDI-Score um 30%. Keine wesentliche Besserung im BDI-Score wiesen insgesamt 9 (53%) Patienten auf. Es konnten keine Verlaufsbeobachtungen bei 4 Patienten (11%) durchgeführt werden, weil keine Daten zu BDI-Beurteilungen vorlagen; von diesen hatte zwei Patienten die Selbstbeurteilung verweigert.

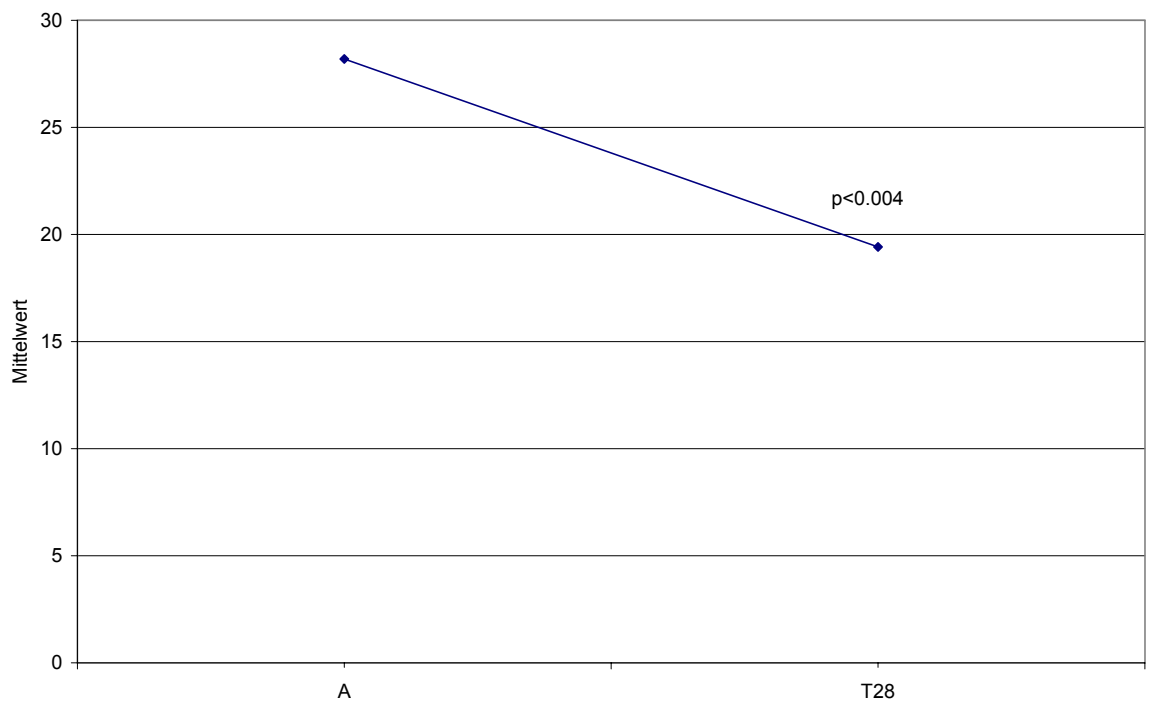


Abbildung 3.5.: Die Werte der BDI-Skala

### 3.2.4. Beck Anxiety Inventory (BAI)

Zu Therapiebeginn beurteilten die Patienten ihre Angstsymptomatik mit  $23.9 \pm 12.2$  Punkten. Siebenundzwanzig Patienten (90%) von insgesamt 30 wiesen bei Aufnahme eine klinisch relevante Angstsymptomatik auf. Nach vier Wochen lag der Mittelwert des Summenscores lag bei  $15.2 \pm 11.1$  Punkten, und sank um minus 8.7 Punkte ;  $p \leq 0.05$ . Sieben von 20 Patienten (35%) wiesen im Verlauf nach vier Wochen keine Symptome einer klinisch relevanten Angstsymptomatik mehr auf (A.P.A. 2000[3], Stieglitz et al. 2001[57]). Bei sechs Patienten (30%) kam es zu einer Punktreduktion

im Summenscore über 50%. Weitere sechs Patienten (30%) zeigten keine Remission der Angstsymptomatik im Verlauf. Zwei Patienten verweigerten eine Selbstbeurteilung. Bei einem Patienten (5%) verschlechterte sich die Angstsymptomatik im Verlauf.

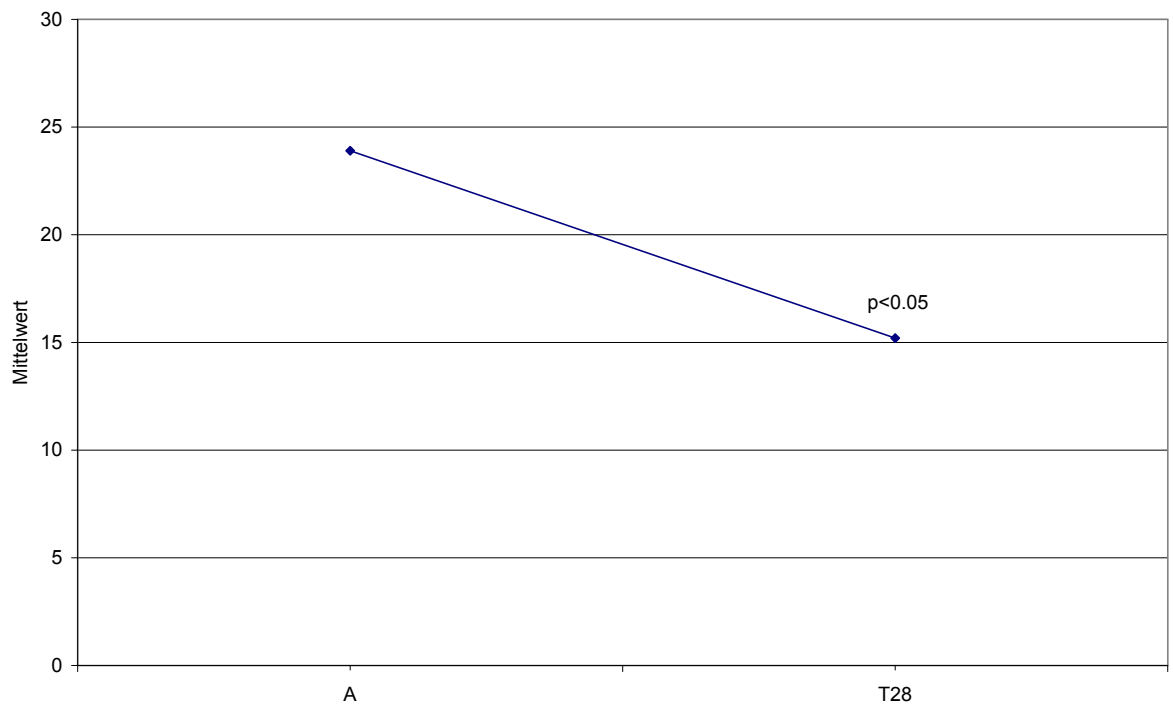


Abbildung 3.6.: Die Werte der BAI-Skala

### 3.2.5. Serotonin-Syndrom-Skala (SSS)

Die Untersuchung der Patienten zeigte bei keinem Patienten ein signifikantes Auftreten eines Serotonin-Syndroms, da hier der Schwellenwert 6 des Summenscores der Items 1-9 in keinem Fall überschritten wurde. Bei Therapiebeginn lag der Mittelwert bei  $1.5 \pm 2.1$ . Nach zwei Wochen lag der Mittelwert bei OC:  $1.1 \pm 1.5$  versus LOCF:  $1.1 \pm 1.5$ . Am Therapieende (Tag 28) beurteilten die Untersucher die SSS-Skala mit  $0.7 \pm 2.1$

versus  $0.8 \pm 1.8$  (LOCF) Punkten.

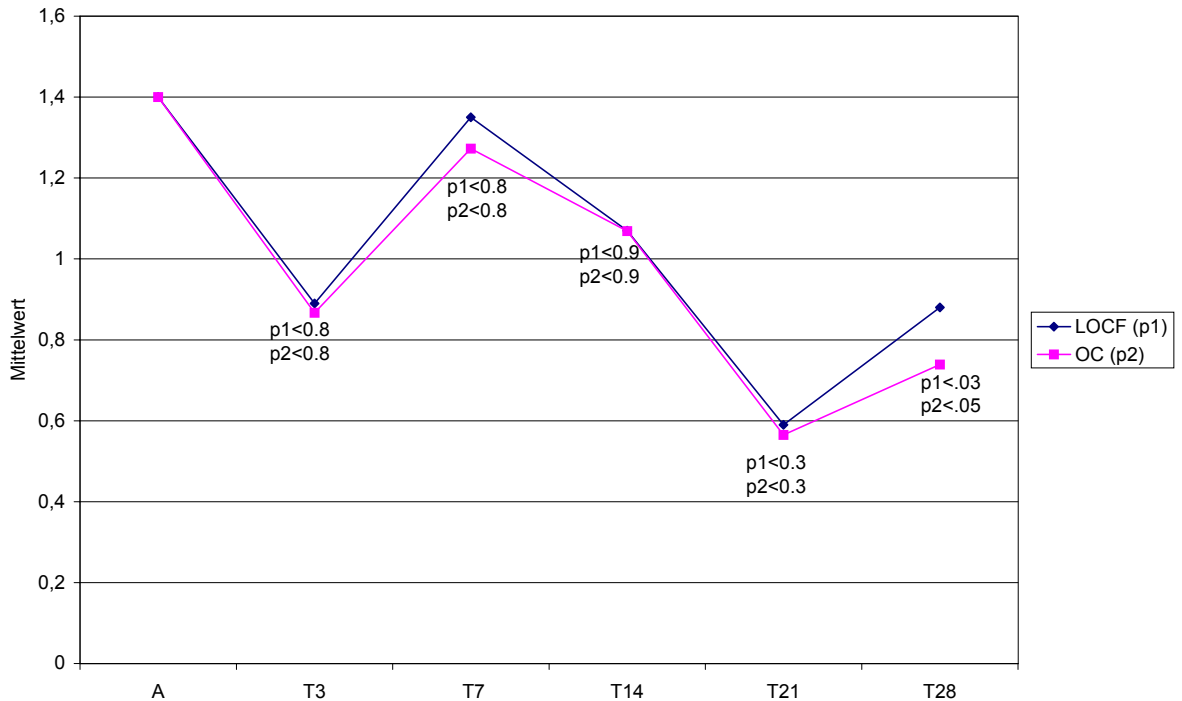


Abbildung 3.7.: Die Werte der SSS-Skala

### 3.2.6. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)

Die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen waren Kraftlosigkeit, Sedierung, Mundtrockenheit, Gewichtszunahme, Appetitzunahme und Obstipation. Insgesamt achtzehn Patienten (50%) klagten über Sedierung sowie Kraftlosigkeit. Bei 11 Patienten (31%) traten Mundtrockenheit auf. Insgesamt 7 Patienten (19%) hatten eine Appetitzunahme entwickelt, 8 (22%) Patienten nahmen an Gewicht zu. Über eine Obstipation klagten 7 Patienten (19%). Die Symptome Sedierung und Kraftlo-

sigkeit waren im Durchschnitt in ihrer Ausprägung als mittelstark beurteilt worden. Als schwach ausgeprägt wurden Mundtrockenheit, Appetitzunahme sowie Obstipation gewertet. Die Gewichtszunahme der betroffenen Patienten betrug im Durchschnitt 3 Kg und wurde eher als schwach belastend beurteilt. Es wurde kein Studienabbruch aufgrund einer unerwünschten Arzneimittelwirkung beobachtet. Die folgende Tabelle zeigt einen Überblick über die unerwünschten Arzneimittelwirkungen.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	Patienten (n=36) (in%)
Kraftlosigkeit	50%
Sedierung	50%
Mundtrockenheit	31%
Appetitzunahme	19%
Gewichtszunahme	22%
Obstipation	19%

Tabelle 3.8.: unerwünschte Arzneimittelwirkungen

### 3.2.7. Laborveränderungen während der Untersuchung

Laborchemische Untersuchungen während der Mirtazapintherapie zeigten insgesamt keinerlei klinisch relevante Veränderung der Laborparameter. Bei einer geringen Anzahl von Patienten (n=3) kam es nach etwa 2 Wochen zu einer vorübergehenden Erhöhung der Leberenzyme (GPT und in geringerem Ausmaß GOT und/oder Gamma-GT). Diese hielt ca. 2 Wochen lang an. Bei 5 Patienten (14%) zeigte sich eine vorübergehende Erhöhung der Triglyceride sowie des Cholesterins (Beginn nach ca. 1 Woche), die etwa 3 Wochen lang anhielt.

### 3.2.8. EKG-und EEG-Veränderung während der Untersuchung

In der Untersuchung wurden keine Effekte auf die elektrophysiologischen Parameter festgestellt. In keinem Fall wurden klinisch relevante Veränderungen während der Mirtazapintherapie über das EKG und/oder über das EEG aufgezeichnet.



## 4. Diskussion und Ausblick

Auf der Suche nach einer wirksamen und schonenden psychopharmakologischen Behandlung kommt es darauf an, den jeweiligen Nutzen sowie die Risiken der zu verordnenden Präparate genau zu kennen. Nach den Erfahrungen in der Anwendung von etablierten Antidepressiva ist es besonders wichtig, das Wirkungsspektrum der Antidepressiva der neuen Generation weiter zu erforschen. Zu den etablierten Antidepressiva zählen die trizyklischen Antidepressiva, die primär ihre Wirkung über eine Hemmung der Noradrenalin- und Serotoninwiederaufnahme in das präsynaptische Neuron entfalten sowie die irreversiblen, nicht selektiven Monoaminoxidase (MAO)-Hemmer, die den enzymatischen Abbau von Noradrenalin und Serotonin hemmen; gemeinsam ist den beiden Wirkmechanismen eine Erhöhung der im synaptischen Spalt zur Verfügung stehenden Konzentrationen von Noradrenalin und Serotonin mit konsekutiver Beeinflussung von Rezeptorempfindlichkeit und nachgeschalteten Signalübertragung. Die Trizyklika und die irreversiblen nicht selektiven MAO-Hemmer als potente Antidepressiva weisen eine Reihe von unerwünschten Arzneimittelwirkungen auf. Diese sind bei den trizyklischen Antidepressiva auf die  $\alpha_1$ -antiadrenergen, anticholinergen und antihistaminergen Eigenschaften, bei den klassischen MAO-Hemmern auf die irreversible Hemmung der Monoaminoxidase zurückzuführen. Als nebenwirkungsärmere, daher besser verträgliche und somit die Compliance des Patienten fördernde Antidepressiva sind die zur zweiten Generation gehörenden selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) und die neuen Antidepressiva mit dualem oder spe-

zifischem Wirkprinzip wie das Mirtazapin zu zählen. Bei der Entwicklung der neuen Antidepressiva war es eines der Ziele, bei mindestens gleicher Wirksamkeit im Vergleich zu den etablierten Antidepressiva den Wirkungseintritt zu beschleunigen und die Nebenwirkungen zu reduzieren.

Das Ziel dieser prospektiven, offenen, randomisierten Studie mit Mirtazapin bestand darin, unter therapeutischen *Normalbedingungen*, wie sie im klinischen Alltag bestehen, die Wirksamkeit sowie die Verträglichkeit von Mirtazapin bei stationären, schwer depressiven Patienten zu untersuchen.

Das aus 36 Patienten bestehende Patientenkollektiv, stellt lediglich eine Stichprobe dar ohne den Anspruch eines repräsentativen Kollektives. Zu Beginn der Untersuchung sollte nach Möglichkeit eine *wash-out* Phase von drei Tagen eingehalten werden. Dieses war jedoch bedingt möglich, da bei einigen Patienten aufgrund der depressiven Stimmungslage eine medikamentöse Überbrückung mit z.B. Diazepam unzureichend war. So wurde das Antidepressivum im Anschluss an die Aufnahme bzw. bei Präparatwechsel (zu Mirtazapin) gegeben.

In einigen Fällen der 36 Patienten wurden Zusatzmedikation bei bestehender Indikation wie z.B. Benzodiazepine und Neuroleptika verabreicht, aber überwiegend nur in den Anfangstagen. Diese könnten bei den Patienten die Ergebnisse der Selbstbeurteilungen bei Aufnahme und am Ende der zweiten Woche beeinflusst haben. Die Geschwindigkeit der Aufdosierung von Mirtazapin in einer Woche wurde eingehalten, jedoch wurde eine Zieldosierung von 45 mg/die nur bei 14% der Patienten benötigt.

## **4.1. Beobachtungszeitraum und Kollektivgröße**

Ein Nachteil dieser Studie im Vergleich zu anderen Studien war, daß kein fester Zeitraum für die Entlassung festgelegt wurde. Dies hätte jedoch einen direkten Eingriff in den Behandlungszeitraum bedeutet. Nach einigen Monaten zeigte sich, daß 58% der Patienten am Tag 42 bereits entlassen waren. Gründe waren der gebesserte Krankheitszustand bzw. die Umstellung auf ein anderes Antidepressivum. Deshalb fielen Pa-

tienten vorzeitig aus der Studie. Aus diesen Gründen konnte nur ein kleiner Teil der Patienten zu diesem Zeitpunkt befragt werden, was zur Folge hatte, daß das Kollektiv zu diesem Messpunkt nur noch klein war. Aussagekräftig sind daher vor allem die Daten zu Tag 28. Um die hohe Anzahl an Drop-outs zu berücksichtigen wurde außerdem eine Analyse nach dem ‚LOCF‘-Verfahren (last observation carried forward) durchgeführt.

Im Hinblick auf die subjektive Befindlichkeit der Patienten konnte die Beeinflussung durch z.B. geschwätztherapeutische Interventionen, beschäftigungs-therapeutische Angebote, Entspannungstherapien und soziale Zuwendungen seitens pflegerische bzw. familiärer Seite nicht von der Medikamentenwirkung abgegrenzt werden.

Die Beurteilung der antidepressiven Wirksamkeit erfolgte mittels validierter, psychopathometrischer Meßinstrumente. Viele Selbstbeurteilungsskalen stellen eine erhebliche Anforderung an Konzentration und Ausdauer dar, über die depressive Patienten im akuten Krankheitsstadium nicht verfügen. Daher war es verständlich, daß acht Prozent der Patienten, nicht in der Lage waren, die Selbstbeurteilungsbögen mit insgesamt 52 Items am Beginn der Untersuchung auszufüllen.

## 4.2. Fremdbeurteilung

Um die subjektiven Patientendaten den objektiven Daten gegenüberzustellen, wurde die Montgomery-Asberg Depression-Rating-Skala (MADRS) selektiert. Sie hat sich nach den Ergebnissen der internationalen Literatur (Montgomery et al. 1979[46]) und zahlreichen klinischen Studien (v. Moffaert et al. 1995[45], Claghorn et al. 1995[16], Bremner 1995[9], Smith et al. 1990[55], Martilla et al. 1995[44], Richou et al. 1995[54]) als ein valides und reliables Messinstrument erwiesen. Der wesentliche Vorteil der Montgomery-Asberg Depression-Skala (MADRS) gegenüber der am häufigsten angewandten Hamilton-Depression-Rating-Skala (HAMDS) ist, daß hier mit lediglich 10 Items depressive Syndrome erfasst werden können im Gegensatz zu den 21 Items bei der HAMD-Skala (Neumann et al. 1998[49]). Die Erstautoren Asberg und Montgo-

mery selbst stellten in ihren Untersuchungen über die MADR-Skala fest, daß die Skala sehr gut zwischen Respondern und Non-Respondern unter antidepressiver Therapie unterscheidet und der Hamilton-Depressions-Skala (HAMDS) in der Änderungssensitivität überlegen ist (Montgomery et al. 1979[46]). Um eine hohe Interrater-Reliabilität zu erzielen, wurden eine Anleitung zur Bearbeitung mit detaillierten Informationen den ausfüllenden Ärztinnen und Ärzten ausgehändigt. Die Interrater-Reliabilität der MADR-Skala ist nach den Erfahrungen von (Montgomery et al. 1979[46], Neumann et al. 1998[49]) als hoch einzustufen.

### **4.3. Selbstbeurteilung**

Zur Erfassung der subjektiven Patientendaten wurden die Selbstbeurteilungsskalen als Vergleichsinstrumente die Self-Rating Depression Scale (SDS) und das Beck Depression Inventory (BDI) ausgewählt. Mit diesen Instrumenten zur Erfassung des psychopathologischen Befundes konnten sowohl eine Aufdeckung und Quantifizierung depressiver Zustände als auch eine Schweregradeinteilung der depressiven Symptomatik vorgenommen werden. In zahlreichen Studien wurde die Self-Rating Depression Scale (SDS) sowie das Beck Depression Inventory (BDI) als Instrument zur Erfassung der psychopathologischen Beurteilung angewandt (v.Moffaert et al. 1995[45], Claghorn et al. 1995[16], Bremner 1995[9], Smith et al. 1990[55], Martilla et al. 1995[44]). Als Maßstab innerer Validität lassen sich Korrelation der Selbstbeurteilungsskalen mit anderen Beurteilungsinstrumenten depressiver Symptomatik betrachten. Dabei ist die Korrelation der Self-Rating Depression Scale (SDS) mit dem Beck Depression Inventory (BDI) relativ hoch im Vergleich mit Depressions-Fremdbeurteilungsskalen, die hingegen beträchtlich schwanken (Hautzinger et al. 1994[31], Zung 1986[68]). Durch die BDI-Items werden die im DSM III enthaltenen Beschwerden nahezu vollständig erfasst. Lediglich die Symptome der Gewichtszunahme, des gesteigerten Schlafbedürfnisses und der motorischen Agitiertheit wurden nicht in der Skala berücksichtigt. Der Grund hierfür ist, daß gesteigerter Appetit und vermehrtes Schlafbedürfnis so häufig

bei Gesunden vorkommen, daß die Berücksichtigung dieser Merkmale in einer hohen Rate fälschlicherweise auffälliger Skalenwerte resultieren würde (Hautzinger et al. 1994[31], Steer et al. 1985[56]). Die Agitiertheit hingegen wird als beobachtbares klinisches Symptom gesehen, das für die Selbstbeurteilung generell ungeeignet erscheint (Steer et al. 1985[56]).

#### **4.4. Angstsymptomatik**

Ein weiterer wesentlicher Faktor der depressiven Symptomatik ist die Angstsymptomatik. Beinahe 50-70% der Patienten mit depressiven Störungen weisen eine mittelschwere Angstsymptomatik auf, während 20-25% der Patienten unter einer schweren Angstsymptomatik leiden (Fawcett et al. 1983[27]). Daher wurde zur Messung bzw. Unterscheidung der Ausprägung von Angst und Ängstlichkeit von der depressiven Symptomatik bei den Patienten das Beck Anxiety Inventory (BAI) (A.P.A. 2000[3]) eingesetzt.

Bedingt durch die starke psychische Störung bei Aufnahme- oder Umstellungssituation, waren einzelne Patienten nicht in der Lage, eine Selbstbeurteilung abzugeben. Diese wurde aber zum nächst möglichen Zeitpunkt nachgeholt, verringerte aber bei einigen Erhebungen die Anzahl der Teilnehmer. Jedoch war die überwiegende Mehrzahl der Patienten in der Lage, ihre aktuelle depressive Störung und Angstsymptomatik zu beurteilen.

#### **4.5. Bewertung**

Im Rahmen dieser Studie wurden 36 Patienten mit Mirtazapin in einer durchschnittlichen Gesamtdosis von 37 mg pro Tag ( $\pm 19$  mg/d) behandelt. Verglichen mit anderen Studien (Claghorn et al. 1995[16], Bremner 1995[9], Smith et al. 1990[55], Martilla et al. 1995[44], Hoyberg et al. 1996[35], Wheatley et al. 1998[64]) fand sich die gewählte Dosismedikation im Rahmen des beschriebenen therapeutischen Dosisbe-

reich von 15-45 mg täglich wieder. Die therapeutisch wirksame Tagesdosis von Mirtazapin wird in der Literatur (Kasper et al. 1997[41], Sitsen et al. 1995[58], Puzantian 1998[52], Kasper 1996[37], Kasper 1995[36], Holm et al. 1999[34], , Delbressine et al. 1997[23]) zwischen 15 und 45 mg angegeben. Die Dosierung im Rahmen von Studien mit Mirtazapin zeigte hingegen international große Unterschiede. Während in den europäischen Studien (v.Moffaert et al. 1995[45], Martilla et al. 1995[44], Richou et al. 1995[54], Zivkov et al. 1995[66], Wheatley et al. 1998[64], Bruijn et al. 1996[11], Hoyberg et al. 1996[35]) die tägliche Dosierung bei 20-80 mg lag, fanden sich in den amerikanischen Studien (Claghorn et al. 1995[16], Bremner 1995[9], Smith et al. 1990[55]) niedrigere Dosierungen, oft zwischen 5-35 mg Mirtazapin täglich. Ein Grund hierfür mag sein, daß in den amerikanischen Studien die Patienten ambulant behandelt wurden, während die meisten europäischen Studien stationäre Patienten behandelten und nur einige Studien auch z.T. ambulante Patienten einschlossen. Es gibt jedoch keine Studien zur Dosisfindung, die eine gewählte Medikation im Rahmen eines beschriebenen Wirkoptimums beschreiben. Daher wird neben der Dosismedikation im Rahmen des beschriebenen therapeutischen Dosisbereich von 15-45 mg täglich eine individuelle symptombezogene Dosismedikation empfohlen (Sitsen et al. 1995[58]). In einigen Studien (Bailer et al. 1998[6], v.Moffaert et al. 1995[45], Bruijn et al. 1996[11], Zivkov et al. 1995[66], Fawcett et al. 1998[25]) wurden erfolgreich durchschnittliche Dosierungen von über 45 mg Mirtazapin täglich verabreicht.

Die Untersuchung umfasste ein Patientenkollektiv mit einer Altersstruktur im Bereich von 20-79 Jahren. Beide Geschlechter waren jeweils zu 50 Prozent vertreten. Es handelte sich überwiegend um chronisch kranke Patienten. Die durchschnittliche Dauer der Erkrankung lag bei 9( $\pm$ 12) Jahren. Die Anzahl der stationären Vorbehandlungen veranschaulichte die Chronizität der depressiven Erkrankung: Den ersten stationären Aufenthalt im Rahmen der Erkrankung hatten lediglich 36 Prozent der Patienten. Genauso viele Patienten waren bereits öfter als zweimal bereits in stationärer psychiatrischer Behandlung. 39 Prozent der Patienten hatten ihre erste depressive Epi-

sode, während 61 Prozent der Patienten an einer wiederholten depressiven Episode litten. Die Indikation zur antidepressiven Medikation war bei Diagnosestellung gegeben: Zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme wiesen alle Patienten eine depressive Episode im Rahmen ihrer Erkrankung auf. Hierbei überwogen die F32-Störungen (depressive Episode, mittelgradig depressive und schwere depressive Episode) und rechtfertigten die Verordnung eines Antidepressivums. Die durchschnittliche Dauer der Episode betrug 15( $\pm$ 22) Monate. Auch die Anzahl der Patienten mit vorausgegangener antidepressiver Behandlung war hoch. Über zwei Drittel des Kollektives (64%) waren antidepressiv vorbehandelt. Als wichtigste Indikation für eine aktuelle Therapie mit Mirtazapin konnten neben der depressiven Störung ineffektive vorausgegangene Therapieversuche mit anderen Antidepressiva ermittelt werden. In der Tendenz zeigte sich, daß vorwiegend mit trizyklischen Antidepressiva und selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer vorbehandelt wurde (vgl. Tabelle 3.1.2 auf Seite 27).

Betrachtet man die Daten des objektiven Beurteilungsinstrumentes (MADRS), so wurde in der MADRS die Schwere der Erkrankung am Ende der Untersuchung im Vergleich zum Aufnahmebefund als gebessert beurteilt. Unter einer Therapie mit Mirtazapin zeigte sich eine hochsignifikante ( $p \leq 0.0001$ ) Besserung in der Beurteilung der Krankheitsschwere. Für Mirtazapin belegten im Rahmen der stationären bzw. ambulanten Therapie unter anderen bereits v. Moffaert et al. 1995[45], Claghorn et al. 1995[16], Bremner 1995[9], Smith et al. 1990[55], Martilla et al. 1995[44], Richou et al. 1995[54], Claghorn et al. 1995[16], Hoyberg et al. 1996[35] und Bruijn et al. 1996[11] signifikante Besserung in der MADRS. In dieser Untersuchung zeigten insgesamt 71 Prozent der Patienten nach vier Wochen eine positive Änderung in der MADRS. Eine Stagnation der Beurteilung fand sich bei 21 Prozent und eine Verschlechterung fand sich bei 4 Prozent der Patienten. Zur Beurteilung eines allgemeinen Therapieerfolges unter antidepressiver Medikation wurde in der Literatur das Kriterium einer Besserung der MADRS-Summenscores um mindestens 50 Prozent definiert. Der Anteil dieser *Responder* unter Mirtazapintherapie betrug in dieser Untersuchung 38 Prozent. Damit legen die Ergebnisse deutlich unter denen von Claghorn

et al. 1995[16], Bremner 1995[9], Smith et al. 1990[55], Martilla et al. 1995[44], Richou et al. 1995[54], Zivkov et al. 1995[66], v.Moffaert et al. 1995[45], die allesamt außer Zivkov et al. 1995[66] die MADRS zur Therapiekontrolle einsetzten. Bruijn et al. 1996[11] fanden dagegen mit der MADRS als Meßverfahren unter Mirtazapin bei 22 Prozent der Patienten nach vier Wochen eine Verbesserung. Hierbei lag die durchschnittliche Dosismedikation von 76 mg/d Mirtazapin deutlich über die Dosis der anderen Studien: 53 mg/d (Zivkov et al. 1995[66]), 47 mg/d (Richou et al. 1995[54]) und 56 mg/d (v.Moffaert et al. 1995[45]). Bezogen auf die oben genannten Studien fanden sich die Ergebnisse dieser Studie damit deutlich unterhalb der Schwankungsbreite internationaler Untersuchungen wieder. Betrachtet man die Situation bei Entlassung, erhielten 28 der 36 Patienten (78%) weiter Mirtazapin. Ein mangelnder Therapieerfolg war in insgesamt 19 Prozent die Ursache für das Absetzen des Mirtazapin. Bei keinem der Patienten wurde aufgrund einer gravierenden unerwünschten Arzneimittelwirkung des Mirtazapin die Medikation umgestellt. Bei einem Patienten (3%) lag keine Indikation zur Weiterbehandlung mehr vor.

In der Selbstbeurteilung der Patienten im Self-Rating Depression Scale (SDS) zeigten sich die Patienten am Ende der Behandlung gebessert. Es zeigte sich eine hochsignifikante ( $p \leq 0.004$ ) Besserung in der Selbstbeurteilung der Krankheitsschwere. Eine positive Änderung in der SDS nach vier Wochen war insgesamt bei 40% der Patienten zu verzeichnen. Eine Stagnation in der Selbstbeurteilung fand sich bei 55% der Patienten und eine Verschlechterung bei einem Patienten (5%). Im Einklang mit den vorliegenden Resultaten belegten Claghorn et al. 1995[16] und Smith et al. 1990[55] mit der SDS für Mirtazapin nach sechs Wochen signifikante Besserung. Diese Diskrepanz zu den Resultaten aus der MADRS Skala ist gut erklärlich, da bekannt ist, daß depressive Patienten eine Befindlichkeitsverbesserung später wahrnehmen als ein ‚objektiver‘ Untersucher. Bremner 1995[9] konnte keinen signifikanten Unterschied in der SDS zwischen den Mirtazapinpatienten und der Placebogruppe zeigen.

Entsprechend der Ergebnisse der SDS zeigte unser Patientenkollektiv im Behandlungs-



verlauf nach vier Wochen im Beck Depression Inventory (BDI) signifikante ( $p \leq 0.004$ ) Verbesserung. 47% der Patienten verbesserten sich. Eine Stagnation zeigten 53% der Patienten. Auch hier bestätigten Untersuchungen anderer Autoren, vergleichbare Effekte: v.Moffaert et al. 1995[45], Martilla et al. 1995[44]. Auch in der Beurteilung der Angstsymptomatik im Beck Anxiety Inventory (BAI) zeigte unser Patientenkollektiv im Behandlungsverlauf eine signifikante ( $p \leq 0.05$ ) Besserung. Der Anteil der Responder betrug hier 65 Prozent. Eine Metanalyse über die Wirksamkeit von Mirtazapin bei Angstsymptomatik in Rahmen der Depression durch Fawcett et al. 1998[26] belegte vergleichbare Effekte.

Stellt man das objektive Beurteilungsinstrument (MADRS) am Beginn der Untersuchung den subjektiven Testverfahren (SDS, BDI) gegenüber lässt sich folgende Aussage treffen: Hohe pathologische Punktwerte in der MADRS fanden ihr entsprechendes Korrelat in den Selbstbeurteilungen der Patienten. Nach zwei Wochen konnte bereits sowohl für die MADRS als auch für die SDS eine signifikante Besserung belegt werden. Der Zeitpunkt des Wirkungseintrittes war von besonderem Interesse. Aufgrund der problemlosen Dosissteigerung unter Mirtazapin konnte der Wirkungsbereich schon frühzeitig, innerhalb der ersten Woche erreicht werden (Sitsen et al. 1995[58], Puzantian 1998[52], Burrows et al. 1997[14]).

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, daß unter Mirtazapin bereits nach zwei Therapiewochen ein Beginn der Wirkung zu verzeichnen war. Im Einklang mit den vorliegenden Resultaten wurde ein schneller Wirkungsbeginn mit Symptomreduktion in der MADRS als auch in der SDS bereits dokumentiert (Claghorn et al. 1995[16], Bremner 1995[9], Smith et al. 1990[55], Martilla et al. 1995[44], Richou et al. 1995[54], v.Moffaert et al. 1995[45]) und auch in dieser Untersuchung erneut belegt. Zusätzlich belegte Thase et al. 2001[59] in einer Langzeitstudie eine gute protektive Wirkung von Mirtazapin gegen depressive Rückfälle bei ebenfalls chronisch kranken Patienten. Die Patientenselbstbeurteilungen fielen in der Studie von Bremner 1995[9] dagegen statistisch weniger eindeutig aus. Es können folgende Gründe hierfür vorliegen: Die Über-

einstimmung der SDS mit anderen Depression- Fremdbeurteilungsmaßen schwankt beträchtlich (Hautzinger et al. 1994[31], Zung 1986[68]). Auch wurde eine Unempfindlichkeit der SDS beschrieben, quantitative Veränderungen depressiver Zustände aufzudecken (Bremner 1995[9]).

Die Serotonin- Syndrom- Skala zeigte am Ende wie zu Beginn der Untersuchung bei keinem der Patienten ein Auftreten eines Serotonin-Syndroms. Montgomery 1995[47] zeigte in seiner Studie ein gleichwertiges Ergebnis. Diese belegte, daß die mit Serotonin im Zusammenhang stehenden Symptome in der Mirtazapin-Gruppe nicht häufiger beobachtet wurden als in der Placebo-Gruppe. Eine Erklärung mag hierfür, die antagonistische Wirkung auf die  $5 - HT_2$ - und  $5 - HT_3$ -Rezeptoren durch Mirtazapin sein (Hoes 1996[33], Montgomery 1995[47], Kasper et al. 1997[41]).

Die Beurteilung des Verträglichkeitsprofils mittels des Bogens für unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) zeigte einen generellen Hinweis auf eine gute Verträglichkeit von Mirtazapin. Klinisch relevante Nebenwirkungen von Mirtazapin während der Untersuchung äußerten sich in Kraftlosigkeit, Müdigkeit, Mundtrockenheit, Appetitzunahme, Gewichtszunahme und Obstipation. Insgesamt klagten 50 Prozent der Patienten über unerwünschte Arzneimittelwirkungen. In der Literatur fand sich ein Prozentsatz von 65 Prozent an Patienten, die über unerwünschte Arzneimittelwirkungen klagten im Vergleich zu der Placebogruppe (76%) oder zu der Amitriptylin- Gruppe (87%) (Montgomery 1995[47]). Claghorn et al. 1995[16], Bremner 1995[9], Smith et al. 1990[55] und Thase et al. 2001[59] beschrieben vergleichbare Prozentzahlen an Patienten mit den Symptomen der Kraftlosigkeit und Müdigkeit. Dagegen wiesen Martilla et al. 1995[44], Richou et al. 1995[54], v.Moffaert et al. 1995[45], Zivkov et al. 1995[66] geringere Prozentsätze an Patienten auf mit diesen Symptomen. Eine Metaanalyse über die Verträglichkeit von Mirtazapin durch Montgomery 1995[47] zeigte ebenfalls Nebenwirkungen wie Kraftlosigkeit und Müdigkeit bei Patienten. Der Anteil der Patienten die an Mundtrockenheit litten betrug 31 Prozent. Im Einklang mit diesen Ergebnissen bestätigte Montgomery 1995[47] vergleichbare Zahlen. Die Anzahl der Patienten, die an einer Obstipation litten betrug 7 Prozent. Diese Häufigkeit wird

auch von Untersuchungen von Richou et al. 1995[54] (11%), Bremner 1995[9] (8%), Smith et al. 1990[55] (14%) und Montgomery 1995[47] (13%) bestätigt. Als letzte unerwünschte Arzneimittelwirkung von Mirtazapin fanden sich eine Appetit- und eine Gewichtszunahme bei 19 Prozent bzw. 22 Prozent der Patienten. Vergleichbare Werte zeigten sich in den Studien von Claghorn et al. 1995[16] mit 22% bzw. 20%, bei Smith et al. 1990[55] mit 32% und bei Thase et al. 2001[59] mit 30% der Patienten, die eine Gewichtszunahme aufwiesen. Die Appetit- bzw. die Gewichtszunahme kann allerdings auch als Folge einer Besserung der depressiven Symptomatik gesehen werden (Kasper et al. 1997[41]). Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wurde kein vorzeitiger Studienabbruch aufgrund unerwünschter Arzneimittelwirkung beobachtet. Auch in der Literatur ist die Häufigkeit gering (z.B. bei Montgomery 1995[47] 4,9%). Die Auswertung der Laborparameter ergab keine klinische relevanten Veränderungen bei den Patienten. Vergleichbare Effekte bestätigten Montgomery 1995[47], Puzantian 1998[52] und Thase et al. 2001[59]. In Ausnahmefällen traten bei Patienten, die mit Mirtazapin behandelt wurden, reversible hämatologische Veränderungen auf, die sich in einer Neutropenie äußerten (Montgomery 1995[47]). Die Inzidenz betrug 0,062 Patienten mit einer Neutropenie pro Behandlungsjahr (Montgomery 1995[47]). Eine solche Veränderung wurde in dieser Untersuchung bei keinem Patienten beobachtet.

Im Bereich der elektrophysiologischen Untersuchung zeigten sich ebenfalls keine klinisch relevanten Veränderungen. Tulen et al. 1996[61] belegte in seiner Untersuchung, daß Mirtazapin keinen Einfluss auf den Sympathikus oder Parasympathikus ausübt, aufgrund des fast völligen Fehlens einer anticholinergen und antiadrenergen Nebenwirkung. Dies ist in der sehr geringen Affinität des Mirtazapin zu den  $\alpha_1$ -Adrenorezeptoren, Muscarin- und Dopamin- Rezeptoren begründet. Auch diese vorliegenden Ergebnisse stehen in Korrelation mit den Ergebnissen von Martilla et al. 1995[44], Richou et al. 1995[54], v.Moffaert et al. 1995[45], Zivkov et al. 1995[66], Claghorn et al. 1995[16], Smith et al. 1990[55] und Thase et al. 2001[59].

Mirtazapin war nach den vorliegenden Ergebnissen in seiner Wirksamkeit genau so gut

wie Trizyklika und SSRI. Weiterhin konnte ein gutes Verträglichkeitsprofil des Mirtazapin gezeigt werden, welches sich weitgehend mit den bisher genannten Ergebnissen klinischer Studien deckt Martilla et al. 1995[44], Richou et al. 1995[54], v.Moffaer et al. 1995[45], Zivkov et al. 1995[66], Claghorn et al. 1995[16], Smith et al. 1990[55] und Thase et al. 2001[59]. Bereits ab der zweiten Woche zeigte sich bei den Patienten eine hochsignifikante Besserung der depressiven Symptomatik, die sich sowohl in den Fremdbeurteilungen als auch in den Selbstbeurteilungen bestätigen ließ. Parallel zur depressiven Symptomatik konnte auch eine signifikante Wirksamkeit des Mirtazapin auf die Angstsymptomatik im Rahmen der Depression belegt werden. Die im Rahmen dieser Studie systematisch erhobene klinische Erfahrung zeigt, daß Mirtazapin eine gute Wirksamkeit sowie Verträglichkeit besitzt, die im Hinblick auf eine Erhöhung der Compliance sowie der Lebensqualität von Bedeutung ist (Kasper 1998[39]).

## 5. Zusammenfassung

Das Antidepressivum Mirtazapin wurde im Rahmen einer prospektiven Phase IV-Studie hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit an einem Patientenkollektiv einer Psychiatrischen Klinik untersucht. Von den insgesamt 36 Patienten, die im Laufe eines Jahres Mirtazapin erhielten, wurde therapiebegleitend demographische Daten und Daten zur Krankheitsanamnese erhoben. Die Patienten wurden zu bestimmten festgelegten Zeitpunkten mit der Self-Rating Depression Scale (SDS), der Beck Depression Inventory (BDI) und dem Beck Anxiety Inventory (BAI) zu ihrer Befindlichkeit befragt. Der psychopathologische Befund wurde von den Ärzten bzw. Ärztinnen zu den gleichen Zeitpunkten mit der Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS) erfaßt. Zusätzlich wurden laborchemische sowie elektrophysiologische Untersuchungen durchgeführt. Eine Beurteilung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) wurde mittels des UAW-Bogens therapiebegleitend erfaßt.

Es handelte sich um überwiegend chronisch depressive bzw. therapierefraktäre Patienten, die größtenteils antidepressiv vorbehandelt waren und zum Teil auch vielfach zuvor stationär behandelt worden waren. Die durchschnittliche Dosierung lag bei 37 mg Mirtazapin/die. Zum Therapieende zeigte sich eine hochsignifikante Besserung der depressiven Symptomatik in der Fremdbeurteilung (MADRS) als auch in den Selbstbeurteilungen (SDS, BDI, BAI). Dabei fand sich eine signifikante Besserung in der Fremdbeurteilung (MADRS) als auch in der Selbstbeurteilung (SDS) schon nach zwei Therapiewochen. Die Auswertung des UAW-Bogens ergab ein gutes Verträglichkeitsprofil

von Mirtazapin. Die am häufigsten aufgetretenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen waren Kraftlosigkeit, Müdigkeit, Mundtrockenheit, Obstipation, Gewichts- sowie Appetitzunahme. Die laborchemische sowie elektrophysiologische Untersuchung ergab keine klinisch relevanten Veränderungen. Das Medikament Mirtazapin erwies sich als gut wirksam und verträglich.

# Literaturverzeichnis

- [1] **F. Albertsnagel, P. Emmelkamp, R. van den Hoofdakker (Hrsg)**, *Depression*, Göttingen: Verlag für Angewandte Psychologie 1.Auflage 1993: S53-58
  
- [2] **American Psychiatric Association**, *Practice Guideline for Major Depressive Disorders in Adults*, American Journal of Psychiatry 1993; 150 Suppl. 4: S1-26
  
- [3] **American Psychiatric Association**, *Handbook of Psychiatric Measures*, Washington, DC: American Psychiatric Association 1.Auflage 2000: S557-58
  
- [4] **J. Angst**, *Epidemiology of depression*, Psychopharmacology 1992; 106: S71-76
  
- [5] **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft**, *Handlungsleitlinie Depression*, Gustav Fischer Verlag ,Z. ärztl. Fortbild. Qual.sich.(ZaeFQ) 1998; 92: S429-432
  
- [6] **U. Bailer, N. Praschke-Rieder, I. Pezawas, S. Kasper**, *The use of mirtazapine in depressed inpatients*, Wiener-Klinische-Wochenschrift 1998 uka; 110/18: S646-650
  
- [7] **R. Baldessarini**, *Current Status of Antidepressants: Clinical Pharmacology and Therapy* , Journal of Clinical Psychiatry 1989; 50: S117-126
  
- [8] **A.T. Beck, C.H. Ward, M. Mendelson et al.**, *An Inventory for Measuring depression*, Archives of General Psychiatry 1961; Vol. 4: S561-571
  
- [9] **J.D. Bremner**, *A Double-Blind Comparison of Org 3770, Amitriptyline, and Placebo in Major Depression*, Journal of Clinical Psychiatry 1995; 56(11): S519-525

- [10] **British Association for Psychopharmacology**, *Guidelines for treatment of depression illness with antidepressants*, *Psychopharmacology* 1993; 7: S19-23
- [11] **J.A. Bruijn, P. Moleman, P. Mulder et al.**, *A double-blind, fixed blood-level study comparing mirtazapine with imipramin in depressed in-patients*, *Psychopharmacology* 1996; 127: S231-237
- [12] **N. Brunello, G. Burrows, B. Jönsson et al.**, *Critical issues in the treatment of affective disorders*, *Depression* 1995; 3: S187-198
- [13] **St. Büchi**, *Diagnostik der Depression in der allgemeinärztlichen Praxis*, *Praxis* 1997;86: S1301-1304
- [14] **G.D. Burrows, C. Kremer**, *Mirtazapine: Clinical Advantages in the Treatment of Depression*, *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1997; Vol. 17 Nr.2, Suppl. 1: S34-39
- [15] **S. Caccia**, *Metabolism of the Newer Antidepressants*, *Clinical Pharmacokinetics* 1998; 34(4): S281-302
- [16] **J.L. Claghorn, M.D. Lesem**, *A double-blind placebo-controlled study of Org 3770 in depressed outpatients*, *Journal of Affective Disorders* 1995; 34: S165-171
- [17] **H. Clement, D. Gemsa, W. Weseman**, *The effect of noradrenergic drugs of serotonin metabolism in the nucleus raphe dorsalis of the rat, studied by in vitro voltametry*, *European Journal of Pharmacology* 1992; 217: S43-48
- [18] **M. Cohen, J. Panagides, C.J. Timmer et al.**, *Pharmacokinetics of mirtazapine from orally administered tablets. influence of a high-fat meal*, *European Journal of Drugs Metabolism and Pharmacokinetics* 1997; Vol.22, Nr.2: S102-110
- [19] **J.L. Cummings**, *The Neuroanatomy of Depression*, *Journal of Clinical Psychiatry* 1993 54:11 (Suppl): S14-20
- [20] **T. de Boer**, *The Pharmacologic Profile of Mirtazapine*, *Journal of Clinical Psychiatry* 1996; 57:4 (Suppl): S19-25



- [21] **T. de Boer, S.F. Ruigt**, *The Selective  $\alpha_1$ -Adrenorezeptor Antagonist Mirtazapine (Org 3770) Enhances Noradrenergic and 5 – HT<sub>1A</sub>-Mediated Serotonergic Neurotransmission*, CNS Drugs 1995; 4 (Suppl): S29-38
- [22] **C. de Montigny, N. Haddjeri, R. Mongeau and P. Blier**, *The Effects of Mirtazapine on Interaction between Central Noradrenergic and Serotonergic Systems*, CNS Drugs 1995; 4 (Suppl): S29-38
- [23] **L.P.C. Delbressine, M.E. Ria**, *The Clinical Relevance of Preclinical Data: Mirtazapine, a Model Compound*, Journal of Clinical Psychopharmacology 1997; Vol.17, Nr.2, Suppl. 1: S29-39
- [24] **H. Dilling, W. Mombour, M.H. Schmidt Hrsg (1993)**, *Internationale Klassifikation psychischer Störungen, ICD-10*  
Göttingen: Verlag Hans Huber, 2. Auflage
- [25] **J. Fawcett, R.L. Barkin**, *Review of the results from clinical studies on the efficacy, safety and tolerability of mirtazapine for the treatment of patients with major depression*, Journal of Affective Disorders 1998; 51: S267-285
- [26] **J. Fawcett, R.L. Barkin, M.B.A., Pharm.D.**, *A Meta-Analysis of Eight Randomized, Double-Blind, Controlled Clinical Trails of Mirtazapine for the Treatment of Patients With Major Depression and Symptoms of Anxiety.* , Journal of Clinical Psychiatry 1998; 59: S123-127
- [27] **J. Fawcett, M. Kravitz**, *Anxiety symptoms and their relation to depressive illness*, Journal of Clinical Psychiatry 1983; 44: S8-11
- [28] **A. Frazer**, *Pharmacology of Antidepressants*, Journal of Clinical Psychopharmacology 1997; Vol.17, Nr.2, Suppl.1: S2-18
- [29] **N. Haddjeri, P. Blier, C. de Montigny**, *Acute and long-term actions of the antidepressant drug mirtazapine on central 5-HT neurotransmission*, Journal of Affective Disorders 1998; 51: S255-266

- [30] **N. Haddjeri, P. Blier, C. de Montigny**, *Long-Term Antidepressant Treatment Result in a Tonic Activation of Forebrain  $5 - HT_{1A}$  Receptors*, Journal of Neuroscience 1998; 18(23): S10150-10156
- [31] **M. Hautzinger, M. Bailer, H. Worall et al.**, *Beck-Depressions-Inventar (BDI)*, Göttingen: Testhandbuch Verlag Hans Huber 1.Auflage 1994: S6-31
- [32] **U. Hegerl, R. Bottlender, J. Gallinat et al.**, *The Serotonin syndrom scale: first results on validity*, European Archives Psychiatry Clinical Neuroscience 1998; 248: S96-103
- [33] **M. J. Hoes**, *Mirtazapine as Treatment for Serotonin Syndrome*, Pharmacopsychiatry 1996; 29: S81
- [34] **K.J. Holm, A. Markham**, *Mirtazapine: A Review of its Use in Major Depression*, Drugs 1999; Apr:57(4): S608-629
- [35] **O.J. Hoyberg, B. Maragakis, J. Mullin, D. Norum et al.**, *A double-blind multicentre comparison of mirtazapine and amitriptyline in elderly depressed patients*, Acta Psychiatrica Scandinavica 1996; 93: S184-190
- [36] **S. Kasper**, *Clinical efficacy of mirtazapine: a review of meta-analyses of pooled data*, International Clinical Psychopharmacology 1995; 10 Suppl. 4: S25-35
- [37] **S. Kasper**, *Mirtazapin*, Arzneimitteltherapie 1996; 14, Heft9: S257-259
- [38] **S. Kasper**, *Mirtazapine: a novel antidepressant combining clinical efficacy with improved tolerability*, Primary Care Psychiatry 1997; 3: S7-16
- [39] **S. Kasper**, *Die Wirksamkeit von Antidepressiva bei der Behandlung schwerer Depression*, Psychopharmakotherapie 5. Jahrgang 1998; Heft 3: S99-108
- [40] **S. Kasper, H.-J. Möller**, *Antidepressive Psychopharmakotherapie*, Deutsches Ärzteblatt (92) 1995; Heft 7: S318-322

- [41] **S. Kasper, N. Praschak-Rieder et al.**, *A Risk-Benefit Assessment of Mirtazapine in the Treatment of Depression*, *Drug Safty* 1997; 17(4): S251-64
- [42] **J.-C. Krieg,**, *Depressive Störung im Erwachsenenalter*, *Fortschritt und Fortbildung in der Medizin*; Band 23: S157-163
- [43] **B.E. Leonard**, *Neuropharmacology of Antidepressants that Modify Central Noradrenergic and Serotonergic Function: A Short Review*, *Human Psychopharmacology* 1999; Exp.14: S75-81
- [44] **M. Martilla, J. Jääskeläinen, R. Järvi et al.**, *A double-blind study comparing the efficacy and tolerability of mirtazapine and doxepin in patients with major depression*, *European Neuropsychopharmacology* 1995; 5: S441-446
- [45] **M. v. Moffaert, J. de Wide, A. Vereecken et al.**, *Mirtazapine is more effective than trazadone: a double-blind controlled study in hospitalized patients with major depression*, *International Clinical Psychopharmacology* 1995; 10: S3-9
- [46] **S. Montgomery, M. Asberg**, *A New Depression Scale to be Sensitive to Change*, *British Journal of Psychiatry* 1979; 134: S382-9
- [47] **S.A. Montgomery**, *Safty of mirtazapine: a review*, *International Clinical Psychopharmacology* 1995; 10:4 (Suppl): S37-45
- [48] **S.A. Montgomery, P-E. Reimitz und M. Zivkov**, *Mirtazapine versus amitriptyline in the long-term treatment of depression: a double-blind placebo-controlled study*, *International Clinical Psychopharmacology* 1998; 13: S63-73
- [49] **N.-U. Neumann, R.-M. Schulte**, *Montgomery-Asberg-Depression-Rating-Skala*, *Psycho* 14 1998; 12: S911-24
- [50] **J. Ormel, J.A. Costa E Silva**, *The Impact of Psychopathology on Disability and Health Perceptions*, *Mental Illness in General Health Care, An International Study: S335-346* Edited by T.B. Üstün and N. Sartorius 1995  
Chichester, New York, Brisbane, Toronto, Singapore : John Wiley&Sons
- [51] **W.Z. Potter, M.V. Rudorfer and Hussein Manji**, *The Pharmacologic Treatment of Depression*, *The New England Journal of Medicine* 1991; Vol.325 No.9; S633-642

- [52] **T. Puzantian**, *Mirtazapine, an antidepressant*, American Journal Health-System Pharmacology 1998; Vol. 55: S44-49
- [53] **E. Richelson**, *Biological Basis of Depression and Therapeutic Relevance*, Journal of Clinical Psychiatry 1991; 52:6 (Suppl): S4-10
- [54] **H. Richou, P. Ruimy, J. Charbaut et al.**, *A Multicentre, Double-Blind, Clomipramine-Controlled Efficacy and Safty Study of Org 3770*, Human Psychopharmacology 1995; Vol. 10: S263-271
- [55] **W.T. Smith, V. Gaudin, J. Panagides et al.**, *Mirtazapine vs. Amitriptyline vs. Placebo in the Treatment of Major Depression Disorders*, Psychopharmacology Bulletin 1990; Vol.26, Nr.2: S191-196
- [56] **R.A. Steer, A.T. Beck**, *Modifying the Beck Depression Inventory. A reply to Vrendenburg, Krames, and Flett*, Archives of General Psychiatry 1985; 16: S573-76
- [57] **R.D. Stieglitz, U. Baumann, H.J. Freyberger**, *Psychodiagnostik in Klinischer Psychologie, Psychiatrie, Psychotherapie*, Stuttgart: Thieme Verlag 2.Auflage 2001: S432-33
- [58] **J.M.A. Sitsen, M. Zivkov**, *Mirtazapine: Clinical Profile*, CNS Drugs 1995; 4 (Suppl.1): S39-48
- [59] **M.E. Thase, A. A. Nierenberg, M. B.Keller et al.**, *Efficacy of Mirtazapine for Prevention of Depressive Relaps: A Placebo-Controlled Double-Blind Trial of Recently Remitted High-Risk Patients*, Journal of Clinical Psychiatry 2001; 62: S782-788
- [60] **C.J. Timmer, A.A.M. Lohmann, C.P:A. Mink**, *Pharmacokinetic Dose-Proportionality Study at Steady State of Mirtazapine from Remeron Tablets*, Human Psychopharmacology 1995; Vol.10: S97-106
- [61] **J.H.M. Tulen, J.A. Bruijn, K.J. De Man et al.**, *Cardiovascular Variability in Major Depression Disorder and Effects of Imipramine or Mirtazapine (Org 3770)*, Journal of Psychopharmacology 1996; Vol.16, Nr.2: S135-145

- [62] **H.M. Van Praag, G.M. Asnis, R.S. Khan et al.**, *Monoamines and Abnormal Behaviour: A Multi-Aminergic-Perspective*, British Journal of Psychiatry 1990; 157: S723-734
- [63] **G. Voortman, J.E. Paanakker**, *Bioavailability of Mirtazapine from Remeron Tablets after Single and Multiple Oral Dosing*, Human Psychopharmacology 1995; Vol.10: S83-96
- [64] **D.P. Wheatley, M. van Moffaert, L. Timmermann et al.**, *Mirtazapine: Efficacy and Tolerability in Comparison With Fluoxetine in Patients With Moderate to Severe Major Depression Disorders* Journal of Clinical Psychiatry 1998; 59(6): S306-312
- [65] **WHO Mental Health Collaborating Centres,**, *Pharmacotherapy of depressive disorders: A consensus statement*, Journal of Affective Disorders 1989; 17: S197-198
- [66] **M. Zivkov, G.D. De Jongh**, *Org 3770 versus Amitriptylin: a 6-Week Randomized Double-blind Multicentre Trial in Hospitalized Depressed Patients*, Human Psychopharmacology 1995; Vol. 10: S170-180
- [67] **W.K. Zung**, *A Self-Rating Depression Scale*, Archives of General Psychiatry 1965; Vol.12: S63-70
- [68] **W.K. Zung**, *A Self-Rating Depression Scale*, In Collegium International Psychiatricae Sclorum 1986; 11: S1-5

## 6. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen meinen Dank ausdrücken, die am Zustandekommen dieser Arbeit maßgeblich beteiligt waren und ohne deren Hilfe die vorliegende Untersuchung nicht hätte durchgeführt werden können.

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. F.-G. Pajonk danke ich sehr für die Überlassung des Themas und für die Möglichkeit, die Untersuchung in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätskrankenhauses Hamburg-Eppendorf durchführen zu können.

Desweiteren bin ich ihm auch zu großem Dank verpflichtet für die intensive Betreuung und Zusammenarbeit, der mir stets als sachkundiger, freundlicher und geduldiger Berater zur Seite stand.

Ein besonderen Dank geht an die Ärztinnen und Ärzte der Klinik, die mit der Bearbeitung der Fragebögen wesentlich dazu beigetragen haben, wichtige Daten über die untersuchten Patienten zu erheben. Selbstverständlich gebührt mein Dank ebenso den Patienten für ihre Mitarbeit.

Meinen Dank möchte ich auch Nazo Anita aussprechen, die mir geholfen und mich im guten Eifer bestärkt hat, an dieser Arbeit auch in schwierigen Augenblicken festzuhalten und sie zu Ende zu führen.

Ich danke an dieser Stelle meinen Eltern, Dr. med. Said Hassan und Najiba Katawazi, die mir das Studium der Human-Medizin ermöglicht haben.

Bei der Durchsicht der Arbeit haben mich meine Schwestern nach Kräften unterstützt. Bei ihnen und bei allen anderen, die mir geholfen haben, diese Arbeit zu Ende zu führen, möchte ich mich sehr bedanken.

## Lebenslauf

Name:	Gharsanai Katawazi
Staatsangehörigkeit:	Deutsch
Geburtsdatum:	30.10.1972
Geburtsort:	Kabul/Afghanistan
Familienstand:	ledig
<u>Familie:</u>	
Vater:	Dr. med. Said Hassan Katawazi, Arzt und Physiotherapeut
Mutter:	Najiba Katawazi, geb. Arakosie, Hausfrau, Lehrerin
<u>Schulbildung:</u>	
1978-1980	Grundschule Daremalimin in Kabul
1981-1992	Gymnasium in Hamburg, Abitur 1992
<u>Studium:</u>	
Wintersemester 1992	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Universität Hamburg
September 1994	Physikum
September 1995	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
April 1998	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Juni 1999	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
<u>Tätigkeit als ÄiP:</u>	
Dezember 1999 - Mai 2001	Ärztin im Praktikum in der gynäkologisch- geburtshilflichen Abteilung des Albertinen Krankenhauses bei Prof. Dr. M.H. Carstensen
<u>weitere Ausbildung (Famulaturen):</u>	
Feb. 1995– März 1995	Chirurgie Krankenhaus Elim, Hamburg
Feb. 1996– März 1996	Innere Medizin, Chirurgie und Gynäkologie, Merrithew Memorial Hospital, Martinez, Ca- lifornia
Jul.1996– Sep. 1996	Praxisfamulatur, Audiologie, Allergologie und HNO Dr. Sauerland, Hamburg
Sep. 1996	Gynäkologie und Geburtshilfe Marienkran- kenhaus, Hamburg
<u>Tätigkeit:</u>	
Seit August 2001	Assistenzärztin im Fachgebiet Gynäkologie und Geburtshilfe des Elbe-Klinikum Stade



# A. Fragebögen

Folgende Testinstrumente sollen hierfür beispielhaft vorgestellt werden:

- A.0.1. **Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS)** [Teil 1](#) [Teil 2](#)
- A.0.2. **Beck Depression Inventory (BDI)** [Teil 1](#) [Teil 2](#)
- A.0.3. **Self-Rating Depression Scale (SDS)**
- A.0.4. **Beck Anxiety Inventory (BAI)**
- A.0.5. **Serotonin- Syndrom- Skala (SSS)**
- A.0.6. **Verlaufsbogen Unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW)**