

# CliniCum

Das Magazin für die Führungskräfte im Krankenhaus

## Mirtazapin

### Stellenwert in der Depressionsbehandlung

Experten-Statement

Experten-Meeting am 4. Februar 2004

Univ.-Prof. Dr. Harald Aschauer, Univ.-Prof. Dr. Stefan Böhm, Prim. Prof. Dr. Franz Böhmer, Prim. Univ.-Prof. Dr. Rainer Danzinger, OA Dr. Eberhard Deisenhammer, Univ.-Doz. Dr. Christian Geretsegger, OA Dr. Angela Heiden, Prim. Dr. Manfred Haushofer, Prim. Dr. Marion Kalousek, O. Univ.-Prof. DDr. Hans-Peter Kapfhammer, Prim. Univ.-Doz. DDr. Michael Lehofer, Univ.-Prof. Dr. Josef Marksteiner, Prim. Univ.-Doz. Dr. Carl Miller, Prim. Dr. Heinz Pfolz, Prim. Univ.-Prof. Dr. Herwig Scholz, w. Hofr. Prim. Univ.-Doz. Dr. Werner Schöny, Prim. Univ.-Prof. Dr. Harald Schubert, Prim. Univ.-Prof. Dr. Christian Simhandl, Prim. Univ.-Prof. Dr. Christoph Stuppäck, Univ.-Prof. Dr. Johannes Tauscher, Prim. Dr. Elmar Windhager, Dr. Wilhelm Wolf, Prim. Dr. Robert Zöchling

Vorsitz: O. Univ.-Prof. Dr. Dr. h.c. Siegfried Kasper

# Vorwort



O. Univ.-Prof. Dr. Dr. h.c.  
**Siegfried Kasper**  
Klin. Abteilung für Allgemeine Psychiatrie, Univ.-Klinik für Psychiatrie, Wien

## Impressum:

**Verleger:** Medizin Medien Austria GmbH DVR Nr.: 1042475 **Verlags- und Redaktionsadresse:** Wiedner Hauptstraße 120-124, 1050 Wien, Tel.: 01/546 00-0, Fax: DW 730, E-Mail: medizin@medizin-medien.at **Geschäftsführung:** Thomas Zembacher DW 110 **Für den Inhalt verantwortlich:** Univ.-Prof. Dr. Harald Aschauer, Univ.-Prof. Dr. Stefan Böhm, Prim. Prof. Dr. Franz Böhrer, Prim. Univ.-Prof. Dr. Rainer Danzinger, OA Dr. Eberhard A. Deisenhammer, Univ.-Doz. Dr. Christian Geretsegger, Prim. Dr. Manfred Haushofer, OA Dr. Angela Heiden, Prim. Dr. Marion Kalousek, O. Univ.-Prof. DDr. Hans-Peter Kapfhammer, Prim. Univ.-Doz. Dr. Michael Lehofer, Univ.-Prof. Dr. Josef Marksteiner, Prim. Univ.-Doz. Dr. Carl Hermann Miller, Prim. Dr. Heinz Pfolz, w. Hofr. Prim. Univ.-Doz. Dr. Werner Schöny, Prim. Univ.-Prof. Dr. Herwig Scholz, Prim. Univ.-Prof. Dr. Harald Schubert, Prim. Univ.-Prof. Dr. Christian Simhandl, Prim. Univ.-Prof. Dr. Christoph Stuppäck, Univ.-Prof. Dr. Johannes Tauscher, Prim. Dr. Elmar Windhager, Dr. Wilhelm Wolf, Prim. Dr. Robert Zöchling **Vorsitz:** O. Univ.-Prof. Dr. Dr. h.c. Siegfried Kasper **Titelbild:** Photo Disc™ **Lektorat:** Karl Heinz Javorsky **Art Direction:** Karl J. Kuba **Layout und DTP:** Judit Mihályi **Litho:** Bernhard Computertext **Druck:** Friedrich VDV, 4020 Linz **Auflage:** 15.000 Nachdruck, auch auszugsweise, nur mit ausdrücklicher, schriftlicher Genehmigung von Medizin Medien Austria GmbH.

Mit freundlicher Unterstützung der Firma ratiopharm.

*Im Rahmen eines Experten-Meetings, das am 4. Februar 2004 in Wien stattgefunden hat, haben sich Experten (Psychiater, ein Geriater und ein Pharmakologe) umfassend mit der Thematik des Einsatzes von Mirtazapin bei der depressiven Erkrankung beschäftigt.*

*Depressionen gehören zu den häufigsten Erkrankungen in der Bevölkerung und werden auch bei nicht psychiatrischen stationären Einrichtungen und insbesondere bei Altenheimen oft beobachtet. Während ältere Antidepressiva aus der Gruppe der tri- und tetrazyklischen Substanzen zwar eine gute Wirksamkeit aufwiesen, sind sie aufgrund der zum Teil lebensbedrohlichen Nebenwirkungen heute als Medikamente zweiter oder dritter Wahl anzusehen.*

*Neben den selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) haben dual wirkende Antidepressiva, zu denen auch das Noradrenalin-Serotonin-spezifische Antidepressivum Mirtazapin zählt, zunehmend an Bedeutung gewonnen. Mirtazapin entfaltet die Wirkung über das serotonerge und das noradrenerge System.*

*Mirtazapin wurde sowohl im Vergleich zu älteren Antidepressiva als auch zu neueren Antidepressiva, wie den SSRI, untersucht. Dabei zeigte sich eine vergleichbare Wirksamkeit, wenngleich sogar gegenüber einzelnen SSRI ein rascherer Wirkeintritt zu verzeichnen war.*

*Während die Verbreitung von Mirtazapin bis jetzt in Österreich durch die bestehende Chefarztpflicht des Medikamentes relativ gering war, verspricht nun der Wegfall der Chefarztpflicht die gebührende weitere Verbreitung des Medikamentes, wie es auch in den vergangenen Jahren z.B. in Deutschland zu verzeichnen war.*

*Die zukünftigen Jahre werden wahrscheinlich zeigen, dass die Verwendung eines Antidepressivums nicht nur vom Wirkmechanismus, sondern auch von der Verfügbarkeit des Präparates und dem damit verbundenen Kassenstatus entscheidend abhängig sein wird. Die Experten hoffen, Ihnen durch die vorliegende konsensuelle Zusammenfassung des Experten-Meetings eine praxisrelevante Unterstützung bei der Therapie depressiver Erkrankungen zu bieten.*

O. Univ.-Prof. Dr. Dr. h.c. Siegfried Kasper

Mag. Andrea Budin, Medizin Akademie

Karl E. Buresch, Medizin Akademie

## Inhaltsverzeichnis

### 1. Epidemiologie der Depression

---

### 2. Diagnostik der Depression

---

### 3. Ätiopathogenese der Depression

---

### 4. Therapie der Depression

---

### 5. Mirtazapin

#### 5.1. Pharmakologie

#### 5.2. Wirksamkeit

##### 5.2.1. bei Depression

##### 5.2.2. bei Depression und Angst

##### 5.2.3. bei Depression und Schlafstörungen

##### 5.2.4. bei älteren Patienten

#### 5.3. Langzeitbehandlung

#### 5.4. Sicherheit und Verträglichkeit

#### 5.5. Dosierung

### 6. Zusammenfassung

---

### 7. Literatur

---

## I. Epidemiologie der Depression

Das Spektrum depressiver Erkrankungen macht den Hauptteil der affektiven Störungen aus. Die Lebenszeitprävalenz depressiver Erkrankungen wird in der Literatur mit etwa 17%, die Einjahresprävalenz mit 5 bis 10% und die Sechsmonatsprävalenz mit 2 bis 7% angegeben.

Frauen erkranken doppelt so häufig wie Männer (Frauen: 20 bis 25%, Männer: 7 bis 12%), entwickeln komplexere und schwerere Krankheitsbilder und weisen einen problematischeren Krankheitsverlauf auf. Der Grund dieser differenziellen Geschlechtsverteilung ist nicht bekannt. Sehr wahrscheinlich spielen vielfältige Einflüsse eine Rolle: unterschiedliches Krankheitsverhalten, komplexe psychosoziale Variablen (u.a. höhere Anzahl von Traumatisierungserfahrungen, ungünstiger sozialer Status bei Frauen), aber auch neurobiologische Faktoren. Ein enger Zusammenhang von Auslösung einer depressiven Störung und definierten Abschnitten im weiblichen Reproduktionszyklus ist zu diskutieren.

Die Prävalenz von Depressionen im Alter (über 65-Jährige) wird mit 15 bis 25% angegeben. Depressionen sind

die häufigsten psychiatrischen Erkrankungen im Alter. Neuere Studien zeigen, dass es eine erhöhte Inzidenz in jüngeren Altersgruppen gibt.

Die Prävalenz von Depression in der Kindheit liegt zwischen 0,5 und 2,5%. Häufiger kommt Depression während der Adoleszenz vor (3 bis 4%).

Bei internistischen und chirurgischen Krankenhauspatienten werden Prävalenzraten von etwa 15% für das aktuelle Vorliegen einer depressiven Störung berichtet. Die Prävalenz von Depressionen bei körperlich Kranken wird in der Literatur wie folgt angegeben:

- Diabetes mellitus 10%
- Myokardinfarkt 20%
- Morbus Parkinson 30 bis 50%
- Epilepsie 20 bis 30%
- Dialysepatienten 10 bis 20%
- Schlaganfallpatienten 25 bis 35%
- Karzinompatienten 25 bis 40%

Ungefähr 10% der Frauen erleben während der ersten Monate nach der Geburt depressive Symptome

(„Wochenbettdepression“), wobei frühere depressive Episoden, fehlende soziale Unterstützung sowie schwierige Lebensumstände als prädisponierende Faktoren gelten. Etwa 30% der Frauen mit Wochenbettdepression haben weitere depressive Episoden.

Die Erkrankung tritt in allen Gesellschaftsschichten gleich häufig auf, allerdings kann die Genesung bei sozial isolierten Personen langsamer erfolgen. In den Industrieländern hat die Inzidenz in den letzten Jahren auffällig zugenommen.

## 2. Diagnostik der Depression

Die Diagnose wird primär klinisch auf der Basis des erhobenen psychopathologischen Befundes gestellt: anhand spontan geschilderter Beschwerden, mit Hilfe gezielter Explorationsfragen oder Ratingskalen unter Berücksichtigung von anamnestischen Faktoren und des Verlaufes. Die Kernsymptome der depressiven Episode nach ICD-10 sind in Tabelle 1 wiedergegeben.

Problematisch ist jedoch, dass Depressionen nach wie vor unterdiagnostiziert und die Betroffenen noch seltener einer adäquaten Therapie zugeführt werden. Die meis-



**Univ.-Prof. Dr. Harald Aschauer**  
Klin. Abt. für Allg. Psych., Univ.-Klinik für Psychiatrie, Wien



**Univ.-Prof. Dr. Stefan Böhm**  
Pharmakologisches Institut der Universität Wien



**Prim. Prof. Dr. Franz Böhmer**  
SMZ Sophienspital der Stadt Wien



**Prim. Univ.-Prof. Dr. Rainer Danzinger**  
Allg.-Psych. Abt. II, LNK Sigmund Freud, Graz



**OA Dr. Eberhard A. Deisenhammer**  
Universitätsklinik für Psychiatrie, Innsbruck



**Univ.-Doz. Dr. Christian Geretsegger**  
Universitätsklinik für Psych.I, Paracelsus MPU Salzburg

ten depressiven Patienten werden vom Hausarzt behandelt. Etwa 30% seiner Patienten leiden an einer depressiven Erkrankung, viele wollen sich allerdings nicht behandeln lassen oder werden nicht als depressiv erkannt. Die internationale WHO-Studie zur Häufigkeit psychischer Erkrankung in der Primärversorgung ergab eine durchschnittliche Depressionsprävalenz von 10,4%, wobei nur 54% der Depressionen (nach ICD-10) von den Hausärzten erkannt wurden [1].

## 3. Ätiopathogenese der Depression

Die so genannte Neurotransmittermangelhypothese entspricht der heutigen Vorstellung zur Ätiopathogenese der Depression. Diese neurobiologische Basisstörung verursacht eine neuroendokrinologische Entgleisung, die zusammen mit psychosozialen Faktoren für die Entstehung einer Depression ursächlich zu sein scheint.

Für die Ätiologie von Depressionen wird eine multifaktorielle Genese mit sowohl psychosozialen Stressoren, intrapsychischen Konflikten als auch somatischen Stressoren angenommen. Zusätzlich spielt eine genetische und eine biografische Belastung in der Ätiopathogenese psychischer Störungen eine wesentliche Rolle.

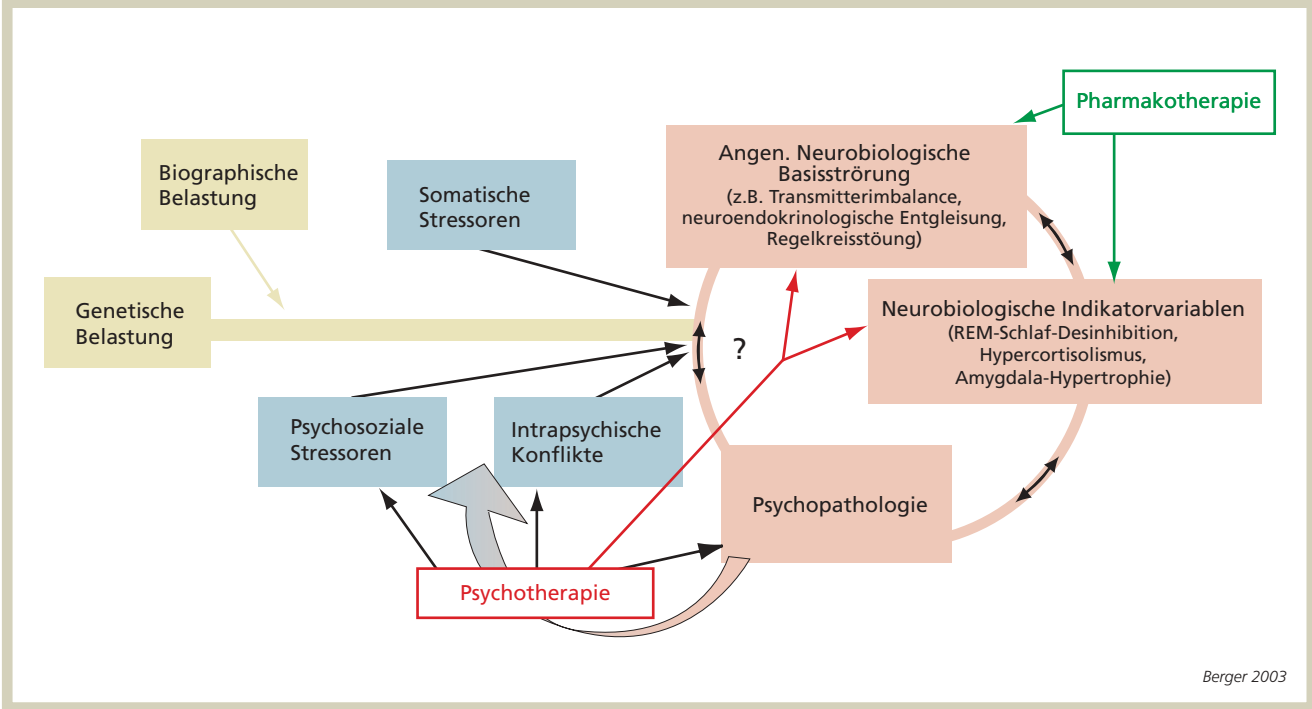
Aufgrund dieser Prädispositionen kommt es zu einer neurobiologischen Veränderung, wobei den Neurotransmittern Serotonin und Noradrenalin sowie weitergehend neuroendokrinologischen Parametern eine wesentliche Rolle zukommt.

Durch diese biologischen Veränderungen kommt es dann zur Entwicklung einer charakteristischen Psychopathologie, die auch im Sinne einer Verstärkung auf psychosoziale Stressoren bzw. intrapsychische Konflikte wirken können. Während die Psychotherapie auf die Behandlung der psychosozialen Stressoren und intrapsychischen Konflikte abzielt, haben die psychopharmakologischen Verfahren die angenommene neurobiologische Basisstörung und die neurobiologischen Indikationsvariablen als primären Angriffspunkt. Beide Verfahren wirken zusammengenommen im Sinne einer kombinierten Therapie (siehe Abbildung 1).

**Tabelle 1:**  
**Kernsymptome der depressiven Erkrankung nach ICD-10 [2]**

Hauptsymptome	Andere häufige Symptome
1. Gedrückte Stimmung 2. Interessens-/Freudlosigkeit 3. Antriebsstörung, Müdigkeit	1. Konzentration ↓ 2. Selbstwertgefühl ↓ 3. Schuldgefühl 4. Hemmung/Unruhe 5. Selbstschädigung 6. Schlafstörung 7. Appetitminderung
2 oder 3 Hauptsymptome müssen vorhanden sein	2 bis 4 andere Symptome müssen vorhanden sein
Dauer: mindestens 2 Wochen	

Abbildung 1:  
Schema der Ätiopathogenese und Therapierbarkeit psychischer Störungen



Berger 2003

## 4. Therapie der Depression

Der Mangel an biogenen Aminen scheint eine wesentliche Ursache für die Entstehung einer Depression zu sein. Moderne Antidepressiva versuchen, diese Neurotransmitterstörungen auszubalancieren, indem sie im synaptischen Spalt Serotonin und Noradrenalin erhöhen.

Die Therapie der Depression konnte in den letzten Jahren deutlich verbessert werden. Standen in der ersten Hälfte des vorigen Jahrhunderts lediglich Opium und später die Elektrokonvulsionstherapie (EKT) zur Verfügung, so wurden später Substanzklassen wie Trizyklika und selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer eingeführt.

Während die Trizyklika durch Aktivität an Neurotransmittertransportern und -rezeptoren neben noradrenergen und serotonergen auch anticholinerge, antihistaminische, anxiolytische und antiadrenerge Effekte aufweisen, zeichnen sich die moderneren Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer durch eine relativ selektive Blockade der Transportproteine aus. Allerdings können

Tabelle 2:  
Affinität von Mirtazapin (in pKi) für Neurotransmitterrezeptoren [3]

Rezeptor	Mirtazapin
$\alpha$ 1A	6.6
$\alpha$ 2A	7.1
$\beta$ 1	<6.0
$\beta$ 2	<6.0
5-HT <sub>1A</sub>	5.9
5-HT <sub>1B</sub>	<6.0
5-HT <sub>1D</sub>	6.1
5-HT <sub>2A</sub>	7.9
5-HT <sub>2B</sub>	7.7
5-HT <sub>2C</sub>	7.9
5-HT <sub>3</sub>	7.7
D <sub>2</sub>	<6.0
D <sub>3</sub>	<6.0
H <sub>1</sub>	9.8
Muskarin	6.2

selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) auch unerwünschte Reaktionen durch ihren Wirkmechanismus an 5HT<sub>2A</sub>- und 5HT<sub>3</sub>-Rezeptoren erzeugen.

Dem noradrenergen und spezifisch serotonergen Antidepressivum (NaSSA) fehlt eine Wirkung auf Neurotransmittertransporter, sie zeichnen sich durch eine Blockade von  $\alpha$ <sub>2</sub>-Rezeptoren, 5HT<sub>2</sub>- und 5HT<sub>3</sub>-Rezeptoren sowie von H<sub>1</sub>-Rezeptoren aus.

Zu den biologischen, nicht pharmakologischen Methoden zählen die transkranielle Magnetstimulation, Schlafentzug, die Elektrokonvulsionstherapie (EKT) sowie Lichttherapie.

## 5. Mirtazapin

### 5.1. Pharmakologie

Mirtazapin ist ein Wirkstoff aus der chemischen Klasse der Piperazinoazepine, wozu unter anderen auch Mianserin gezählt wird. Mirtazapin blockiert insbesondere Histamin H<sub>1</sub>-, Serotonin 5-HT<sub>2</sub>- und 5-HT<sub>3</sub>- sowie  $\alpha$ <sub>2</sub>-Adrenozeptoren (für Affinitäten siehe Tabelle 2).

Aufgrund dieser Bindungseigenschaften wird Mirtazapin als noradrenerges und spezifisch-serotonerges Antidepressivum (NaSSA) charakterisiert. Die besonders hohe Affinität zum Histamin-H<sub>1</sub>-Rezeptor

erklärt das sedierende Potenzial der Substanz, das besonders in niedriger Dosierung auftritt. In Tierversuchen zeigt sich, dass Mirtazapin insbesondere zu gesteigerter Noradrenalin- und Dopaminfreisetzung führt, während die Serotoninabgabe weniger beeinflusst wird. Da gleichzeitig auch 5-HT<sub>2</sub>- und 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren blockiert werden, sind unerwünschte serotonerge Wirkungen wie Übelkeit, Schlafstörungen und sexuelle Funktionsstörungen unwahrscheinlich.

Die Pharmakokinetik von Mirtazapin ist durch folgende Parameter charakterisiert: Die orale Bioverfügbarkeit beträgt 48 bis 50%, das Verteilungsvolumen 1,5 bis 51/kg. Die Plasmaproteinbindung liegt bei 85%, und die Plasmahalbwertszeit beträgt 15 bis 40 Stunden. Die Eliminationskonstante wird mit 0,02 bis 0,05h<sup>-1</sup>, die Clearance mit 30 bis 250ml/h/kg angegeben. Die Halbwertszeit ist abhängig von Alter und Geschlecht, sie ist bei Frauen und älteren Menschen verlängert. Die Pharmakokinetik ist linear und wird durch Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst.

Mirtazapin wird zum größten Teil hepatisch durch Cytochrom-P450-(CYP)-Enzyme metabolisiert und renal ausgeschieden. Am Phase-I-Metabolis-



**Prim. Dr. Manfred Haushofer**  
Psych. Abt.,  
Donauspital im  
SMZ Ost, Wien



**OA Dr. Angela Heiden**  
Klin. Abt. für Allg.  
Psych., Univer-  
sitätsklinik für Psy-  
chiatrie, Wien



**Prim. Dr. Marion Kalousek**  
1. Psych. Abt., SMZ  
Baumgartner Höhe  
OWS, Wien



**O. Univ.-Prof. DDr. Hans-Peter Kapfhammer**  
Univ.-Klinik für  
Psychiatrie, Graz



**Prim. Univ.-Doz. Dr. Michael Lehofer**  
Landesnerven-  
klinik Sigmund  
Freud, Graz

mus sind CYP2D6, CYP1A2 und CYP3A4 beteiligt. Die größte Zahl an Polymorphismen ist für CYP2D6 bekannt, und in bis zu 10% der weißen Bevölkerung können deswegen Substrate dieses Enzyms entweder besonders effizient oder aber sehr schlecht metabolisiert werden. Bei zahlreichen Antidepressiva (z.B. Trizyklika) kann dies einerseits zu schwacher Wirksamkeit und andererseits zu Zeichen einer Überdosierung führen.

Bei Mirtazapin hingegen wirken sich CYP2D6-Polymorphismen kaum aus, da nur eine minimale Hemmung besteht.

Nach Phase-II-Metabolisierung in der Leber (überwiegend Glucuronidierung) erfolgt die Elimination hauptsächlich renal. Daher können Plasmakonzentrationen sowohl bei Leber- als auch Niereninsuffizienz signifikant ansteigen, infolge der geringen Toxizität von Mirtazapin kommt es aber zu keinen fatalen Ereignissen bei Überdosierung.

Cimetidin, Fluvoxamin, Paroxetin und Fluoxetin erhöhen die Mirtazapin-Konzentration im Plasma. Phenytoin, Carbamazepin und möglicherweise auch Rifampicin erniedrigen die Mirtazapin-Konzentration im Plasma. Umgekehrt verändert Mirtazapin selbst nicht die Plasmakonzentration einer anderen Substanz. Mirtazapin zeigt keine pharmakokinetische Interaktion mit Lithiumsalzen, Amitriptylin, Risperidon, Diazepam und Ethanol.

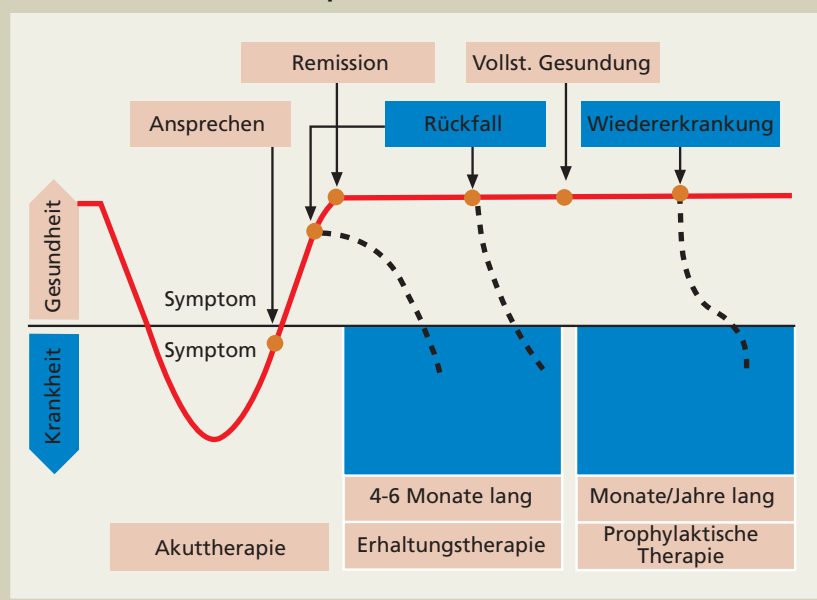
Die gleichzeitige Gabe von Mirtazapin und Alkohol bzw. Diazepam ist wegen der sich potenzierenden sedativen Wirkung nicht anzuraten.

## 5.2. Wirksamkeit

### 5.2.1. bei Depression

Mirtazapin ist eine breit einsetzbare Substanz, die bei allen Formen der Depression verordnet werden kann. Durch Wegfall der Chefarztspflicht ist die Verschreibung nun vereinfacht worden. Damit kann Mirtazapin heute als ein Mittel der ersten Wahl bei Depression bezeichnet werden. Mirtazapin hat sich in allen

**Abbildung 2:  
Verlaufsstadien der Depression**



Studien als gut wirksames Medikament bei depressiver Erkrankung erwiesen. Die Wirksamkeit gegenüber Placebo konnte in jedem Fall nachgewiesen werden [4].

In der Literatur finden sich insgesamt fünf Vergleichsstudien mit Amitriptylin, der früher klassischen Referenzsubstanz hinsichtlich der antidepressiven Wirkung. Es zeigt sich, dass Mirtazapin in jedem Fall eine von diesen Substanzen nicht zu unterscheidende antidepressive Wirkung erzielte. Vergleichsstudien gegenüber anderen antidepressiven Substanzen, insbesondere SSRI, wurden ebenfalls durchgeführt. Zusammenfassend kann berichtet werden, dass die Wirksamkeit von Mirtazapin im Vergleich zu den älteren und neueren Antidepressiva zumindest gleich ist, allerdings setzt der Wirkeintritt im Vergleich zu SSRI statistisch signifikant rascher ein.

Besonders hervorzuheben sind die anxiolytische und sedierende Wirkung der Substanz, was besonders bei schwer kranken oder älteren Patienten von Vorteil sein kann.

Der Einsatz von Mirtazapin in der täglichen klinischen Praxis ist ebenfalls gut dokumentiert. Mirtazapin wurde 1998 an 768 ambulanten, depressiven Patienten im Rahmen einer Anwendungsbeobachtung in Österreich untersucht [5].

Nach sechs Behandlungswochen wurde bei 88,2% der Patienten eine sehr gute (38,6%), gute (34,9%) oder zumindest zufrieden stellende (14,7%) Wirksamkeit durch den behandelnden Arzt attestiert und nur bei 6,9% war die Wirkung nicht zufrieden stellend. Die Verträglichkeit von Mirtazapin wurde über den gesamten Erhebungszeitraum überwiegend als sehr gut beurteilt. Als mittlere therapeutische Dosis wurde in der Anwendungsbeobachtung 30mg Mirtazapin eingesetzt. Alle erhobenen Depressionsparameter konnten gleich positiv über den Zeitraum von sechs Wochen beeinflusst werden. Lediglich 10% sind vor dem Ende der Untersuchungsperiode von sechs Wochen ausgeschieden. Eine positive Veränderung der depressiven Symptomatik war bei 58,5% der Patienten bereits nach sehr kurzer Zeit, nämlich bereits in der ersten Behandlungswoche, zu beobachten. Die Ein- und Durchschlafstörungen der Patienten konnten von bei Behandlungsbeginn 63,8% nach



**Univ.-Prof. Dr. Josef Marksteiner**  
Universitätsklinik für Psychiatrie, Innsbruck



**Prim. Univ.-Doz. Dr. Carl Hermann Miller**  
Psych. Abt., Bezirkskrankenhaus Kufstein



**Prim. Dr. Heinz Pfolz**  
5. Psych. Abt., SMZ Baumgartner Höhe OWS, Wien



**w. Hofr. Prim. Univ.-Doz. Dr. Werner Schöny**  
Landesnervenklinik Wagner-Jauregg, Linz



**Prim. Univ.-Prof. Dr. Herwig Scholz**  
Abt. für Neurologie und Psychosomatik, LKH Villach



**Prim. Univ.-Prof. Dr. Harald Schubert**  
Primariat A, Psych. Krankenhaus des Landes Tirol, Hall

sechs Wochen auf 3,1% gesenkt werden. In dieser Anwendungsbeobachtung stieg das Körpergewicht im Median von anfänglich 70kg auf 72kg nach sechs Wochen. Lediglich 7,2% der Patienten hatten eine Erhöhung des Körpergewichts von mehr als fünf Kilogramm.

**5.2.2. bei Depression und Angst**  
Symptome der Angst, einschließlich Furcht, innere Unruhe und Panikattacken kommen bei depressiven Störungen häufig vor. Es ist bekannt, dass ca. 65% der Patienten mit Major Depression deutlich Symptome der Angst aufweisen. Depressive Störungen mit begleitender Angstsymptomatik nehmen eher einen chronischen Verlauf und zeigen auch eine höhere Inzidenz zu Suiziden. Umgekehrt findet sich bei Angststörungen sehr häufig eine Komorbidität mit depressiven Symptomen.

Bei Patienten mit einer ängstlich agitierten Symptomatik oder einer gehemmt ängstlich depressiven Symptomatik eignen sich sedierende Antidepressiva wie z.B. Mirtazapin sehr gut.

Bezüglich der Wirksamkeit von Mirtazapin für die Behandlung von Patienten mit ängstlich gefärbter Depression wurden zahlreiche Studien durchgeführt, die von Kasper in einer Metaanalyse evaluiert wurden [4]. Die in die Metaanalyse einbezogenen Studien waren in Bezug auf Studiendesign, Einschluss- und Ausschlusskriterien, Ansprechbarkeitskriterien, Untersuchungszeitplan und Dosierung hinreichend vergleichbar.

In fünf Doppelblindstudien wurde die Wirksamkeit von Mirtazapin mit jener von Amitriptylin verglichen. Diese Studien wurden an ambulanten und stationären Patienten mit der Diagnose „Episode einer Major Depression“ durchgeführt. Insgesamt standen die Daten von 732 Patienten (364 in der Mirtazapin-Gruppe und 368 in der Amitriptylin-Gruppe) zur Verfügung. Während des Vergleichszeitraums nahmen die Gruppenmittelwerte des 17-Item-HAM-D-Scores (HAM-D=Hamilton Rating Scale für Depression) in

beiden Behandlungsgruppen kontinuierlich ab. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Wirksamkeit beider Substanzen auf die Symptome der Depression. Auch beim Item „Angst/Somatisierung“ zeigte sich in beiden Gruppen während des Untersuchungszeitraumes eine Besserung vom Ausgangswert, auch hier kam es zu keinem signifikanten Gruppenunterschied. Trizyklika gelten allerdings aufgrund der hohen Inzidenz von Nebenwirkungen bei agitierten ängstlichen oder gehemmt ängstlichen Depressionen als Mittel der zweiten Wahl, sodass einer gleich gut wirksamen, aber deutlich besser verträglichen Substanz wie z.B. Mirtazapin in dieser Indikation der Vorzug gegeben werden sollte.

### 5.2.3. bei Depression und Schlafstörungen

Schlafstörungen zählen zu den häufigsten Begleitsymptomen einer Depression. 90% aller Patienten mit depressiven Erkrankungen leiden im Verlauf ihrer Erkrankung auch an Schlafstörungen.

Bei unipolaren depressiven und bipolar manisch-depressiven Erkrankungen kommt es zu einer Veränderung im Delta-Schlaf im Sinne einer Reduktion, Fragmentierung und geänderten Verteilung. Der REM-Schlaf wird beeinträchtigt durch eine verkürzte erste Non-REM-Phase (REM-Latenz-Reduktion), durch eine Umverteilung der REM-Phasen in die erste Nachthälfte sowie durch vermehrte REM/Minute im REM-Schlaf. Bei bipolarer Depression kann es zu Hypersomnie mit Tagesmüdigkeit kommen.

Eine rasche Besserung von Schlafstörungen bei Depressiven erhöht Compliance, Tagesaktivität und Funktionsniveau. Möglicherweise kann die Remission der Schlafstörungen auch die Prognose verbessern.

Die Auswahl des Antidepressivums in Bezug auf seine Rezeptoraffinität kann das Schlafmuster deutlich beeinflussen. Eine 5-HT<sub>2</sub>-Stimulation kann zu Insomnie unter SSRI und SNRI führen, während eine 5-HT<sub>2</sub>-Blockade Schlafarchitektur und Schlafqualität verbessert.



**Prim. Univ.-Prof. Dr. Christian Simhandl**  
Sozialpsychiatrische Abt., Krankenhaus Neunkirchen



**Prim. Univ.-Prof. Dr. Christoph Stuppäck**  
Landesklinik für Psych. 1, Christian-Doppler-Klinik, Salzburg



**Univ.-Prof. Dr. Johannes Tauscher**  
Klin. Abt. für Allg. Psych., Universitätsklinik für Psychiatrie, Wien



**Prim. Dr. Elmar Windhager**  
Abt. für Psych., Psychiatrische Klinik Wels



**Dr. Wilhelm Wolf**  
Niedergelassener Facharzt für Neurologie und Psychiatrie, Wien



**Prim. Dr. Robert Zöchling**  
2. Psych. Abt., NÖ Landesnervenklinik Mauer

Mirtazapin weist dank seines 5-HT<sub>2</sub>(3)-Antagonismus eine anxiolytische und Schlaf verbessernde Wirkung auf, die unabhängig von der antidepressiven Wirkung zu sein scheint [6].

In einer doppelblinden, randomisierten achtwöchigen Kontrollstudie [7] wurde mittels Polysomnographie nachgewiesen, dass Mirtazapin (15 bis 45mg) im Vergleich zu Fluoxetin (20 bis 40mg) zwischen der zweiten und der achten Woche zu deutlich verbessertem Schlaf führte, während sich die Depression in beiden Gruppen vergleichbar besserte.

Eine Studie von Schatzberg und Kollegen [8] verglich Mirtazapin mit Paroxetin bei über 65-jährigen Patienten. Die mittlere Zeit für eine 50%-Reduktion des HAM-D-17 Scores im Vergleich zum Ausgangswert betrug unter Mirtazapin 26 Tage, unter Paroxetin 40 Tage. Besonders auffallend: der deutliche Vorteil für Mirtazapin im HAM-D-Faktor-IV-Schlaf.

Auch im Vergleich zu Venlafaxin [9] zeigen sich bei ähnlicher antidepressiver Wirksamkeit statistisch signifikante ( $p < 0,03$ ) Vorteile für Mirtazapin für den HAM-D-Faktor-IV-Schlaf.

### 5.2.4. bei älteren Patienten

Eine Depression beim älteren Menschen weist eine Reihe von Besonderheiten auf. Die Prävalenz ist sehr hoch und kann bis hin zu 42 bis 51% in Altersheimen angegeben werden.

Die Komplexität des Alterungsprozesses erschwert zudem die Diagnose: Die beeinträchtigte Kognition und körperliche Gesundheit, die oft mit einer beginnenden Demenz einhergehen, können die Symptome einer Depression verschleiern. Die Komorbidität, auch mit anderen psychiatrischen Erkrankungen wie Alzheimer, ist hoch. Zudem wird die Erkrankung nicht immer optimal behandelt, auch und gerade in institutionellen Versorgungseinheiten. Die Erkrankung führt, wenn unbehandelt, zu einer verstärkten Morbidität und erhöhten Mortalität und ist mit einer hohen Beanspruchung der Gesundheitsdienste verbunden. Ab dem 50. Lebensjahr verlängert sich zudem der natürliche Verlauf der Erkrankung von durchschnittlich neun bis 18 Monaten (vierte und fünfte Lebensdekade) auf drei bis fünf Jahre.



Wirksame therapeutische Strategien zur Behandlung der Depression im Alter sind Pharmakotherapie, psychologische und psychotherapeutische Behandlung, Förderung der körperlichen Aktivität sowie Gruppengespräche und psychosoziale Programme.

Bei Auswahl der Pharmakotherapie sind die besonderen Bedürfnisse von älteren Menschen zu beachten. Die Substanz sollte aufgrund der Komorbidität und der damit verbundenen hohen Komedikationsrate ein möglichst geringes Interaktionspotenzial aufweisen.

Mirtazapin ist eine Substanz, die für den Einsatz in der Gerontopsychiatrie sehr zu empfehlen ist. Die Substanz führt zu einer Schlafverbesserung, zu einer Sedierung und zu einer Gewichtszunahme, sodass besonders Patienten mit Appetitlosigkeit und Schlafstörungen von einer Einnahme profitieren können. Mirtazapin führt zu keinen gastrointestinalen Beschwerden. Besonders vorteilhaft ist das minimale Interaktionspotenzial von Mirtazapin. Die typische Dosis beträgt 15 bis 45mg einmal täglich abends, wobei bei den meisten älteren Patienten die Anfangsdosis von 15mg einmal täglich günstig erscheint.

Die Wirksamkeit von Mirtazapin bei älteren Menschen konnte in einer Studie von Schatzberg eindrucksvoll bestätigt werden [10]. Primärer Endpunkt war die 50-prozentige Reduktion im 17-Item-HAM-D-Score im Vergleich zum Ausgangswert. Bereits nach einer Woche waren die Ergebnisse statistisch signifikant besser verglichen mit dem SSRI Paroxetin. Die Substanz scheint daher auch eine ideale Alternative bei mangelnder Wirksamkeit eines SSRI zu sein.

Die Fahrtüchtigkeit von älteren Menschen kann zu Beginn einer Mirtazapin-Therapie vorübergehend, bis zu einem Zeitraum von etwa sechs Wochen, eingeschränkt sein [8].

#### Vorteilhafte Eigenschaften von Mirtazapin:

- antidepressiv
- anxiolytisch
- Verbesserung der Schlafqualität
- appetitanregend
- verbessert Kognition
- keine Interaktionen

### 5.3. Langzeitbehandlung

Insgesamt wurden bislang drei plazebokontrollierte, doppelblinde Studien zu Mirtazapin in der Langzeitbehandlung durchgeführt, darunter auch eine Studie, die speziell ältere depressive Patienten untersuchte.

Montgomery und Kollegen [11] beobachteten nach einer 20-Wochen-Studie (Mirtazapin versus Amitriptylin

versus Plazebo) etwa die Hälfte aller Patienten über einen weiteren Zeitraum von zwei Jahren hinsichtlich Rückfallprävention.

Am Ende des Beobachtungszeitraums waren unter Mirtazapin deutlich mehr Patienten depressionsfrei verglichen mit Amitriptylin oder Plazebo. Auch der Zeitraum bis zum erstmaligen Auftreten eines Rückfalls war unter Mirtazapin vergleichsweise deutlich verlängert, und zwar sowohl während der 20-wöchigen Behandlungsphase als auch während des gesamten Beobachtungszeitraums von zwei Jahren.

Thase und Kollegen [12] begleiteten Hochrisikopatienten (rezidivierend/chronisch) während einer Akutphase von acht bis zwölf Wochen sowie weitere 40 Wochen lang. 72% der Mirtazapinpatienten blieben in Vollremission (47,5% unter Plazebo,  $p=0,002$ ).

Schließlich verglichen Schatzberg und Kollegen [8] Mirtazapin mit Paroxetin bei über 65-jährigen Patienten mit Major Depression, aber ohne Demenz. Die Akutphase dauerte acht Wochen, die Extensionsphase 16 Wochen. Mirtazapin war deutlich schneller wirksam, die mittlere Zeit bis zum Response (HAM-D-Reduktion 50%) betrug 26 Tage versus 40 Tage unter Paroxetin. Der HAM-D-Score für Angst/Somatisierung und für Schlafstörung verbesserte sich unter Mirtazapin sogar signifikant verglichen mit Paroxetin.

Mirtazapin kann aufgrund seiner günstigen Eigenschaften (z.B. minimale Inhibition der CYP-Isoenzyme, siehe auch Kapitel 5.1.) auch für den Einsatz im Konsiliardienst empfohlen werden. Die fehlende anticholinerge Wirkung ist vorteilhaft bei Patienten mit Tumorerkrankungen, verringerter Darmaktivität, eingeschränkter Harnausscheidung oder Stomatitis. Die Substanz hat antiemetische, analgetische und sedierende Eigenschaften und wirkt appetitsteigernd. Zudem ist Mirtazapin in parenteraler Applikationsform verfügbar.

**Tabelle 3:**  
**Mirtazapin im Konsiliardienst**

- **nicht anticholinerg**  
vorteilhaft z.B. bei Tumorerkrankungen
  - mit verringerter Darmaktivität
  - mit eingeschränkter Harnausscheidung
  - Stomatitis
- **antiemetisch**  
z.B. im Gegensatz zu SSRI, Venlafaxin, Clomipramin
- **analgetisch**
- **Verbesserung der Schlafqualität**
- **appetitsteigernd**
- **parenterale Applikationsform verfügbar**
- **minimale Inhibition der CYP-Isoenzyme**  
ausschließlich geringgradige CYP-2D6-Inhibition (Opioidanalgetika sind CYP-2D6-Substrate)

**Tabelle 4:  
Sicherheit von Mirtazapin**

- Keinen negativen Einfluss auf Herzfrequenz, systolischen und diastolischen Blutdruck.
- Kein Risiko, epileptische Anfälle auszulösen.
- Keine Teratogenität bekannt.
- Wird nur in geringen Mengen in die Muttermilch exkretiert.
- Leberenzyme können zu Beginn der Behandlung geringfügig ansteigen.
- Hemmt nur minimal und induziert keine Enzyme des Cytochrom-P-450-Systems.

## 5.4. Sicherheit und Verträglichkeit

Generell kann die Sicherheit von Mirtazapin als äußerst zufrieden stellend bezeichnet werden. Die Substanz zeigt keinen negativen Einfluss auf Herzfrequenz, systo-

lischen und diastolischen Blutdruck. Das Risiko, unter Mirtazapin einen epileptischen Anfall auszulösen, ist nicht gegeben. Hinweise für eine Teratogenität gibt es nicht, die Substanz wird nur in geringen Mengen in die Brustmilch exkretiert. Insgesamt wurden drei Fälle einer reversiblen Neutropenie beschrieben – bei mittlerweile Millionen von Patienten, die mit dieser Substanz behandelt wurden. Die Therapie mit Mirtazapin scheint aber für die drei beschriebenen Fälle nicht ursächlich zu sein. Bei verminderter renaler Clearance sollte in bestimmten Fällen eine Dosisreduktion erwogen werden. Zu Beginn der Behandlung können die Leberenzyme geringfügig ansteigen.

Die Sicherheit der Substanz ist auch bei Überdosierungen hoch. Überdosierungen bis zu 975mg verursachten Sedierung, aber keinen kardiovaskulären, respiratorischen oder konvulsiven Effekt. Todesfälle sind nur in Kombination mit Überdosierung von Alkohol, Benzodiazepinen oder einem zweiten Antidepressivum, meist einem Trizyklikum, bekannt.

**Tabelle 5:  
Nebenwirkungen unter Mirtazapin  
im Vergleich zu Placebo**

	Mirtazapin (n=359) Pat. (in %)	Placebo (n=328) Pat. (in %)
<b>Nebenwirkungen mit statistisch höherer Inzidenz in einer von beiden Gruppen</b>		
Kopfschmerzen	5	10**
Gewichtsabnahme	2	6**
Mundtrockenheit	25*	16
Schläfrigkeit	23*	14
Sedierung	19*	5
Appetitzunahme	11*	2
Gewichtszunahme	10*	1
<b>Andere Nebenwirkungen (Inzidenz ≥5% in einer von beiden Gruppen)</b>		
Übelkeit	3	6
Libidoverlust (Männer)	4	7
Schlaflosigkeit	10	7
Agitiertheit	9	7
Unruhe	5	7
Schwindel	6	4
Appetitabnahme	3	12
Obstipation	13	12
<b>Auftreten sexueller Dysfunktion</b>		
Verminderte Erektion	0	0
Impotenz	0	1
Libidoverlust (Frauen)	4	4
Libidoverlust (Männer)	4	7
Libidosteigerung (Männer, Frauen)	0	0

\*p: 0,05 versus Placebo, \*\*p: 0,05 versus Mirtazapin

Montgomery, 1995

Verglichen mit Placebo werden unter Mirtazapin folgende unerwünschte Wirkungen gehäuft beschrieben: Mundtrockenheit, Schläfrigkeit sowie Sedierung und Appetitzunahme. In ca. 14% der Fälle wird unter Mirtazapin eine Gewichtszunahme beobachtet, hier sollten bei der Verschreibung das individuelle Patientenprofil und allfällig vorhandene Essstörungen berücksichtigt werden. Der Patient sollte über eine mögliche Gewichtszunahme unter Mirtazapin aufgeklärt werden. Insbesondere ist darauf zu verweisen, dass die Gewichtszunahme gehäuft in den ersten ein bis zwei Wochen nach Therapiebeginn beobachtet wird, sodass der Patient bei entsprechender Aufklärung sein Essverhalten anpassen kann. Sexuelle Dysfunktionen treten nicht auf. Insgesamt sind die unerwünschten Wirkungen deutlich geringer als unter der klassischen antidepressiven Referenzsubstanz Amitriptylin. Bei älteren Menschen verändert sich das Spektrum unerwünschter Wirkungen nicht.

Die Sedierung tritt nach erstmaliger Gabe innerhalb einer halben Stunde auf und dauert die Nacht über an. Morgens ist nach wiederholter abendlicher Einmaldosierung (z.B. 14 Tage Einmaldosierung) die anfangs eventuell bestehende Müdigkeit nicht mehr gegeben.

## 5.5. Dosierung

Die Tagesdosis von Mirtazapin liegt laut Austria Codex bei 15 bis 45mg täglich. Die übliche Tagesdosis im ambulanten Bereich beträgt 30mg, im stationären Bereich liegt sie höher. Studien zufolge

[13] kann bei schweren Depressionen im stationären Bereich eine Dosierung von bis zu 90mg täglich zu einem deutlichen therapeutischen Erfolg führen. Höhere Dosierungen erweisen sich auch dann als vorteilhaft, wenn keine deutliche Sedierung erwünscht ist, denn der sedierende Effekt wird durch die dann ansteigende noradrenerge Komponente mit Zunahme der Dosierung abgeschwächt bis aufgehoben.

Empfohlen wird eine einmal tägliche Einnahme der gesamten Tagesdosis. Diese sollte aufgrund der schlafverbessernden Wirkung der Substanz unmittelbar vor dem Schlafengehen erfolgen.

Eine zweimal tägliche Verabreichung kann aufgrund der langen Halbwertszeit der Substanz nicht empfohlen werden und führt zu keiner relevanten Veränderung des Verlaufs der Wirkstoffspiegel.

Die empfohlene Tagesdosis kann von Anfang an verabreicht werden, eine Dosistitrierung erscheint außer in Einzelfällen nicht sinnvoll.

## 6. Zusammenfassung

Mirtazapin ist ein noradrenerges und spezifisch serotonerges Antidepressivum (NaSSA), das in Österreich für die Therapie der depressiven Erkrankung zugelassen ist. Mirtazapin ist eine breit einsetzbare Substanz, die bei allen Formen der Depression verordnet werden kann. Österreichische Experten beurteilen die inzwischen generische Substanz und die damit verbundene freie Verfügbarkeit auf Basis umfangreicher Erfahrungen als Bereicherung der Therapieoption. Hervorzuheben sind die gute antidepressive Wirksamkeit von Mirtazapin sowie die äußerst zufrieden stellende Sicherheit. Mirtazapin sollte einmal täglich verabreicht werden, die Einnahme sollte aufgrund der schlafverbessernden Wirkung der Substanz unmittelbar vor dem Schlafengehen erfolgen. Aufgrund des beschriebenen Profils der Substanz eignet sich diese auch ganz besonders für die Therapie älterer Patienten. ■

## 7. Literatur

- 1) Ustün B. T., & Sartorius N., *Mental Illness in General Health Practice: A International Study*. Wiley, Chichester, 1995
- 2) Kasper S, Lehofer M: *Depression - Medikamentöse Therapie; Clinicum Sonderausgabe März 2002*
- 3) Daten nach Marek et al, *Neuropsychopharmacol* 28, 402, 2003; Millan et al, *Eur J Neurosci* 12, 1079, 2000
- 4) Kasper S: *Clinical efficacy of mirtazapine: a review of meta-analyses of pooled data*. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1995 10: Suppl. 4 25-35
- 5) Simhandl Ch, *Neuropsychiatrie*, Band 13, Nr. 4/199, 204-211
- 6) Kasper S et al, *Drug Safety* 1997
- 7) Winokur A et al, *J Clin Psychiatry* 2003
- 8) Schatzberg AF et al., *Am J Geriatr Psychiatry* 2002; 10: 541-550
- 9) Guelfi JD et al, *J Clin Psychopharmacol* 2001
- 10) Möller HJ, Laux G, Kapfhammer HP, *Psychiatrie und Psychotherapie*. Berlin: Springer, 2000
- 11) Montgomery, Reimnitz, Zivkovic et al.; *Int Clin Psychopharmacol* 1998; 13: 63-73
- 12) Thase, Nierenberg, Keller, Panagides; *Braz J Med Biol Res* 2001 Oct; 34(10): 1303-7
- 13) Richou et al, 1995 und Van Moffaert et al, 1995

Mit freundlicher Unterstützung von

Die Ratio sagt

---

**ratio**pharm

---

**Gute Preise. Gute Besserung.**