

AMB 2011, 45, 71

## **Mirtazapin und Sertralin nicht besser als Plazebo bei Demenzkranken mit Depression**

Demenzkranken Patienten leiden häufig zusätzlich an Depressionen und werden oft mit einem Antidepressivum behandelt. Ein Cochrane Review vor zehn Jahren kam allerdings zu dem Ergebnis, dass es für Erfolge dieses Vorgehens nur schwache Evidenz gibt. Kritisiert wurde damals vor allem, dass es nur drei randomisierte kontrollierte Studien zu diesem Thema gab mit wenigen Patienten und mit „alten“ Antidepressiva (nur eine Studie mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern = SSRI; 1). Seither hat sich nicht viel getan, weder an dieser Einschätzung noch am therapeutischen Vorgehen.

Eine Gruppe aus Großbritannien hat nun mehr Licht in das Dunkel gebracht. Sie behandelte multizentrisch, doppelblind und plazebokontrolliert 326 depressive Demenzpatienten in drei Gruppen drei Monate lang mit einem SSRI (Sertralin = Zoloft<sup>®</sup>, Generika) oder dem noradrenergen und spezifisch serotonergen Antidepressivum (NASSA) Mirtazapin (Remergil<sup>®</sup>, Generika) oder mit Plazebo (2). Diese HTA-SADD-Studie wird in Ermangelung vergleichbarer Studien im Begleitkommentar zu Recht als „landmark study“ bezeichnet (3). Erfreulich ist, dass sie unabhängig von der Industrie vom UK National Institute of Health Research finanziert wurde.

In die Studie wurden ältere Patienten mit der klinischen Diagnose Alzheimer-Demenz eingeschlossen. Sie litten zusätzlich seit mindestens vier Wochen an einer Depression. Die Diagnosen und die Indikation zur Behandlung mit einem Antidepressivum mussten von einem Psychiater gestellt worden sein nach den Kriterien des National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke (NINCDS) bzw. der Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (ADRDA). Der Schweregrad der Depression wurde von einem speziell trainierten Studienarzt mit Hilfe der Cornell Scale for Depression in Dementia (CSDD) bestimmt. Hierbei werden Patient und ein Betreuer („Informant“) zu je 19 Punkten interviewt (Punktzahl 0-2 pro Frage). Ein Gesamtscore > 6 lenkt den Verdacht auf eine Depression, ein Score von 10 weist auf eine „Major Depression“ hin und ein Score von  $\geq 18$  sichert eine Major Depression (4).

Die Patienten wurden während drei Jahren (bis Dezember 2009) aus den gerontopsychiatrischen Ambulatorien des UK National Health Services in neun britischen Regionen rekrutiert. Eingeschlossen werden durften Patienten mit einem CSDD-Wert von mindestens 8 Punkten. Ausschlusskriterien existierten praktisch nicht. Die Studie sollte sehr pragmatisch und praxisnah sein. 85% der dementen Patienten lebten zu Hause, wurden also ambulant behandelt. Sie waren im Mittel 80 Jahre alt, Frauen überwogen. Die Demenz war mäßig ausgeprägt (Mini Mental Score um 18 von maximal 30). Die Depression bestand bei 68% der Patienten schon über ein halbes Jahr. Der mittlere CSDD-Wert betrug zu Studienbeginn 12,9. 56% der Patienten hatten einen Ausgangs-Wert von  $\geq 12$  Punkten.

Die Maximaldosis von Sertralin lag bei 150 mg täglich (dreimal 50 mg) und von Mirtazapin bei 45 mg (dreimal 15 mg) täglich. Wegen der Verblindung der unterschiedlich geformten Tabletten nahmen alle Studienpatienten sechs Tabletten täglich ein. Davon waren in der ersten Woche eine Tablette Verum, in der zweiten Woche zwei Tabletten Verum. Nach vier Wochen wurde die Dosis des Verum-Anteils weiter auf drei Tabletten (Maximaldosis) gesteigert, wenn der von einem Studienarzt in einem Telefoninterview erfragte CSDD-Score 4 oder mehr Punkte betrug. Lag dieser Wert zu diesem Zeitpunkt  $< 4$ , wurde mit zwei Verum-Tabletten weiterbehandelt. Primärer Endpunkt war die Abnahme der Depressionssymptome auf der CSDD-Skala nach 13 Wochen. Sekundäre Endpunkte waren der Verlauf in mehreren anderen Tests, u.a. zur Lebensqualität der Patienten und deren Pflegenden bis zu 39 Wochen.

**Ergebnisse:** Insgesamt wurden 326 Patienten eingeschlossen. Nach den ursprünglichen statistischen Berechnungen waren 507 geplant. Diese Zahl wurde im Studienverlauf jedoch in Absprache mit dem Ethikkomitee nach unten korrigiert, weil die Patientenrekrutierung länger als erwartet dauerte und die Studienfinanzierung auslief. Während der 39-wöchigen Nachbeobachtung wurden 29% der Patienten verloren, tendenziell mehr in den beiden Verum-Gruppen. Im Verlauf der Studie sank der Depressionswert in allen drei Gruppen etwa gleich deutlich, am stärksten jedoch mit Plazebo ( $-5,5 \pm 4,7$ ), gefolgt von Mirtazapin ( $-5 \pm 4,9$ ) und Sertralin ( $-3,9 \pm 5,1$ ; s. Tab.1).

Die Antidepressiva besserten die Depressionssymptome also maximal so gut wie das Plazebo. Auch hinsichtlich der sekundären Endpunkte wie Lebensqualität zeigten die getesteten Antidepressiva keinen Vorteil gegenüber Plazebo, weder bei den Patienten noch bei den Pflegenden. Dagegen hatten die mit Verum Behandelten deutlich mehr, überwiegend neuropsychiatrische unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW; s. Tab.1).

Die Autoren folgern aus diesen Ergebnissen, dass die gegenwärtige Praxis, Alzheimer-Demenzpatienten mit Depression ein Antidepressivum zu verschreiben, revidiert werden muss. Sie schlagen alternativ ein stufenweises Vorgehen vor: zunächst drei Monate lang „watchfull waiting“, bei fehlender Besserung intensive psychologische Interventionen, und nur wenn diese nicht ausreichen, sind auch intensivere Maßnahmen, einschließlich Pharmakotherapie indiziert.

Der Kommentator (3) schränkt diese Aussagen dahingehend ein, dass man diese Ergebnisse nicht auf Major Depressionen übertragen darf und auch nicht auf alle anderen Antidepressiva. Empirische Erfolge mit Antidepressiva (Responder) würden durchaus Therapieversuche erlauben, auch bei mittelschweren Depressionen, jedoch nicht als Erstlinientherapie. Aber auch in diesem Kommentar werden die Ärzte aufgerufen, ihr Augenmerk weg von den Antidepressiva und hin zu „kreativeren“ Alternativen zu lenken.

**Fazit:** In der bislang größten randomisierten kontrollierten Studie zur medikamentösen Behandlung mittelschwerer Depressionen bei Patienten mit Alzheimer-Demenz hatten weder Sertralin noch Mirtazapin Vorteile gegenüber Plazebo. In Anbetracht häufigerer UAW sind diese Antidepressiva nicht als primäre Therapie indiziert.

#### **Literatur**

1. Bains, J., et al.: Cochrane Database Syst. Rev. 2002;(4):CD003944.
2. Banerjee, S., et al. (HTA-SADD = **H**ealth **T**echnology **A**ssessment **S**tudy of the use of **A**ntidepressants for **D**epression in **D**ementia): Lancet 2011, **378**, 403.
3. Brodaty, H.: Lancet 2011, **378**, 375.
4. [www.dementia-assessment.com.au/depression/Cornel\\_Scale\\_Guidelines.pdf](http://www.dementia-assessment.com.au/depression/Cornel_Scale_Guidelines.pdf)

**Tabelle 1**  
**Behandlung depressiver Demenzkranker mit Sertralin oder Mirtazapin.**  
**Ergebnisse der HTA-SADD-Studie (nach 2)**

<b>Ergebnisse</b>	<b>Plazebo n = 111</b>	<b>Sertralin n = 107</b>	<b>Mirtazapin n = 108</b>
<b>CSDD Score</b>			
Initial	13,6 ± 5,2	12,8 ± 3,6	12,5 ± 3,7
Nach 13 Wochen	7,7 ± 4,1 (n = 95)	8,6 ± 4,9 (n = 78)	7,6 ± 5,0 (n = 85)
Nach 39 Wochen	8,5 ± 5,5 (n = 82)	8,5 ± 5,5 (n = 68)	7,7 ± 6,2 (n = 76)
<b>Patienten mit UAW</b>	29 (26,1%)	46 (42,9%)	44 (40,7%)