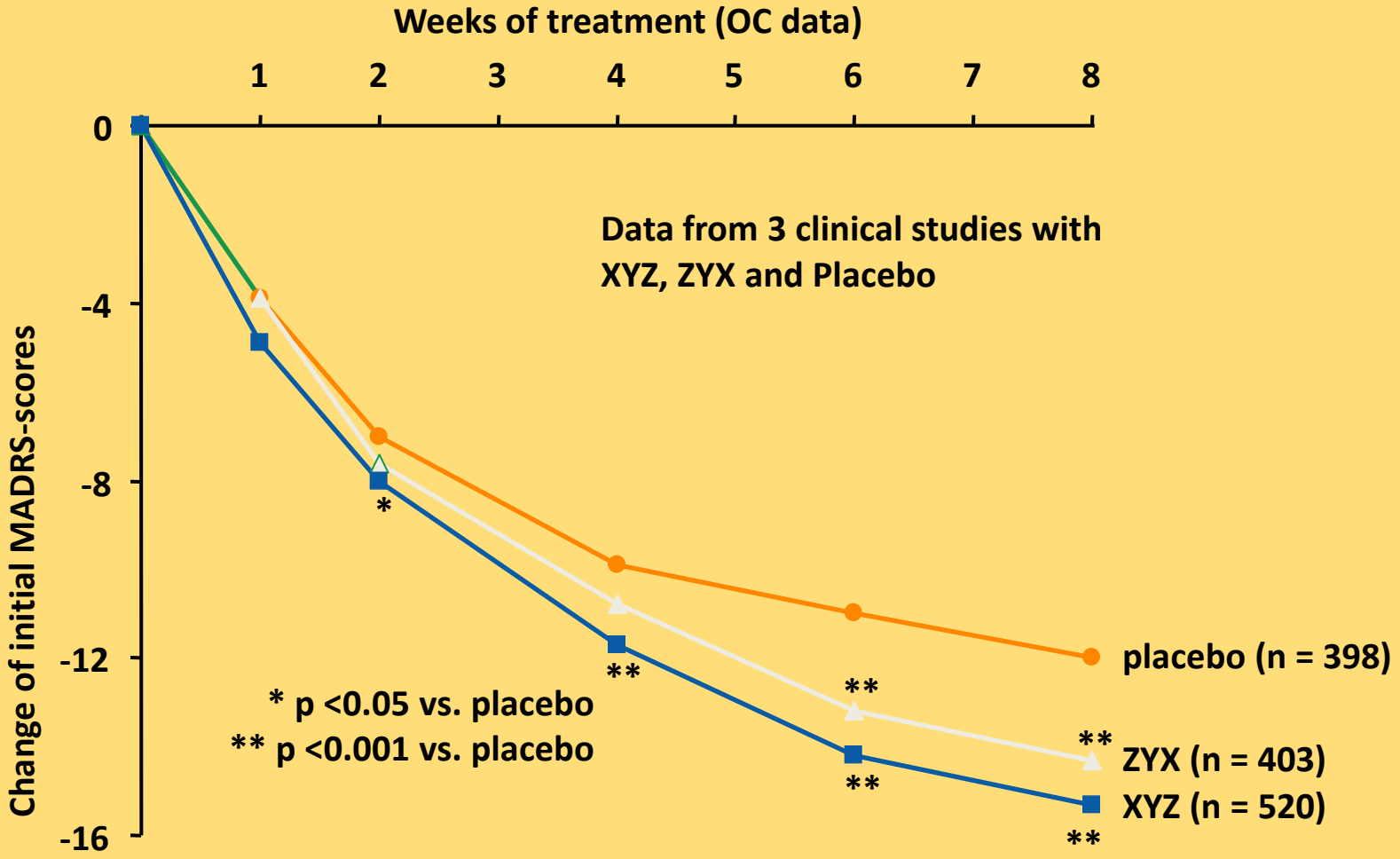
Medikamentöse Therapie der Depression im Alter

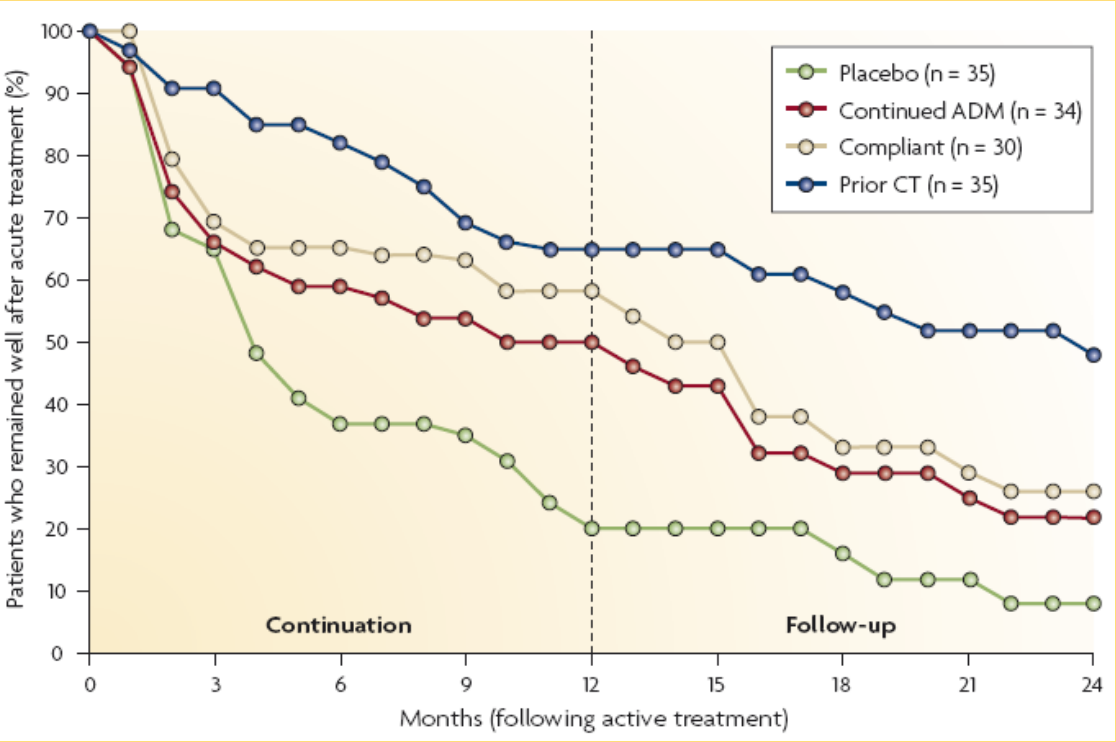
Detlef E. Dietrich

„Effektivität“ eines modernen Antidepressivums



Therapie affektiver Erkrankungen

- Psychotherapie
- Pharmakotherapie
- Sozio-/Ergotherapie
- Körpertherapie
- Lichttherapie
- Wachtherapie
- u.a.



DeRubeis et al. (2008), *Nature Rev Neurosc*

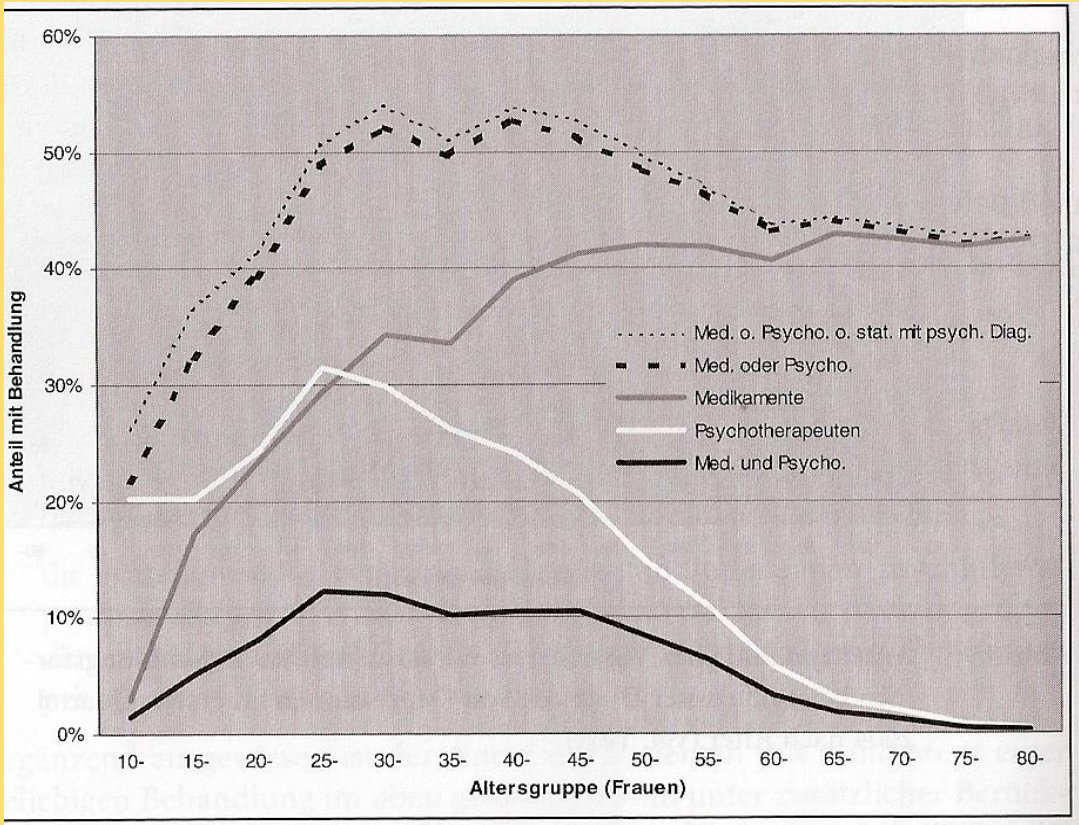
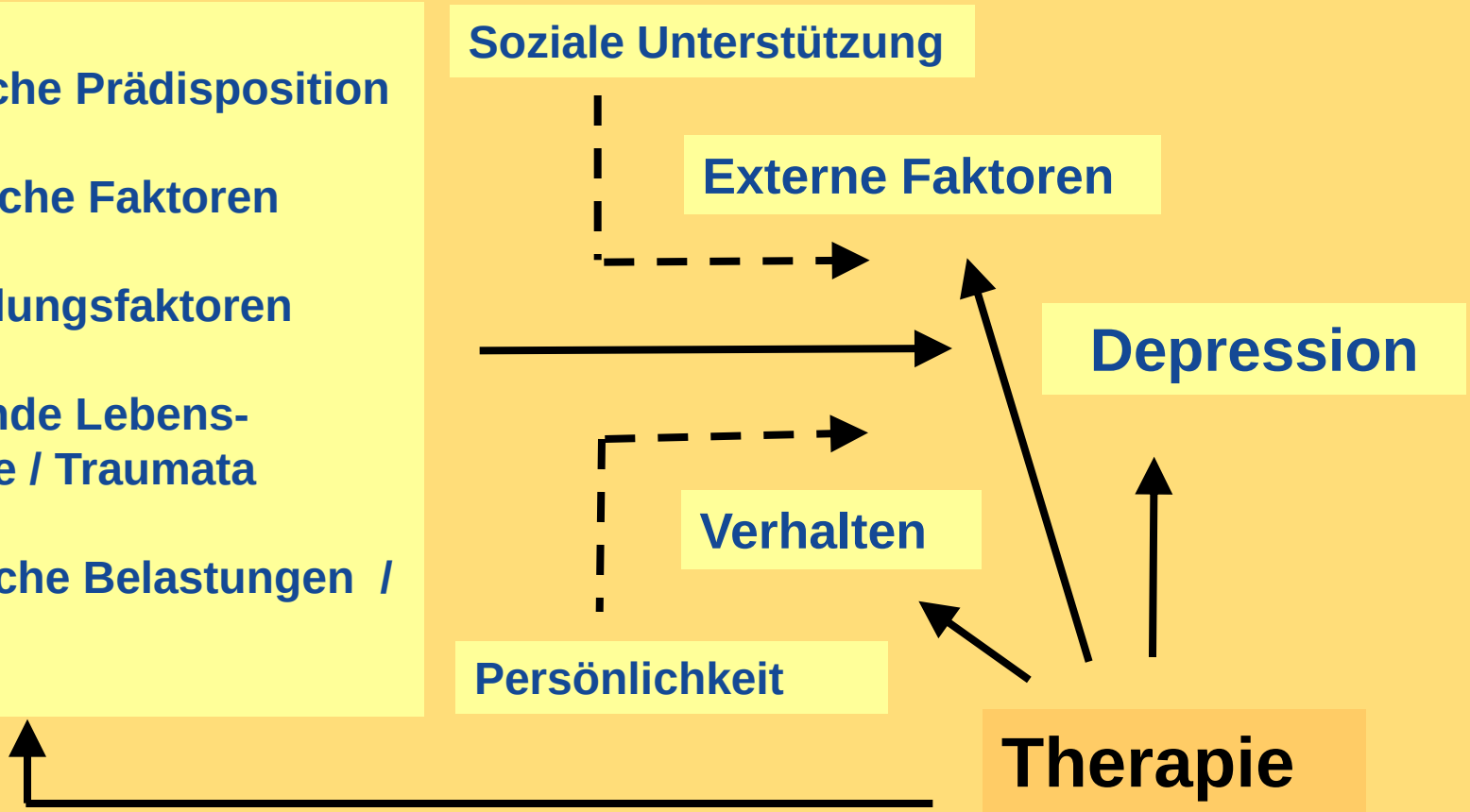


Abb. 3.10: Anteile weiblicher Versicherter mit ausgewählten Behandlungsformen bei ambulanter Diagnose von Depressionen im ersten Quartal 2004 nach Alter (vgl. Text)

Grobe, Bramesfeld & Schwartz (2006)

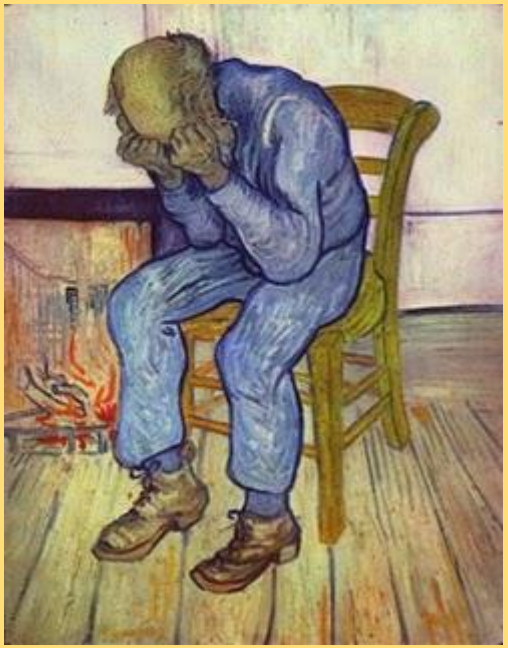
Multifaktorielle Ätiologie / Vulnerabilitätshypothese

- Genetische Prädisposition
- Somatische Faktoren
- Entwicklungsfaktoren
- Belastende Lebens-ereignisse / Traumata
- Chronische Belastungen / Konflikte



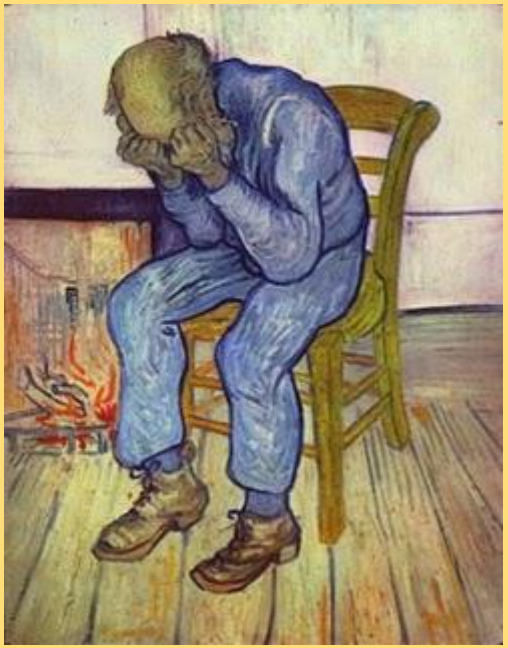
- Welche Besonderheiten der Depression im Alter sind zu beachten ?

- Welche Substanzen eignen sich?
- Welche eignen sich weniger?



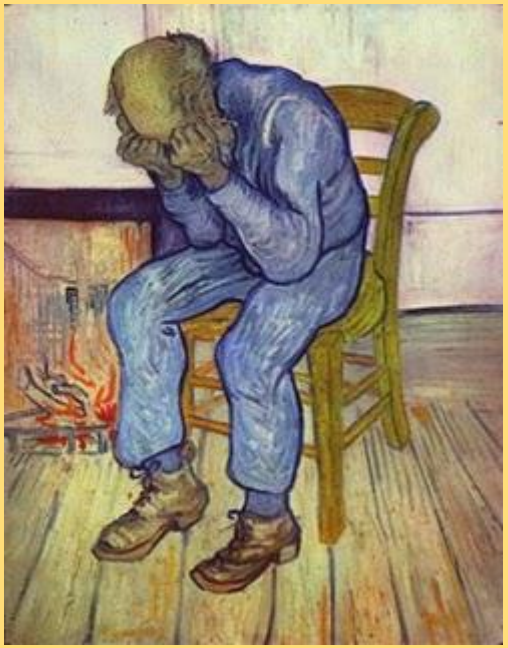
Besonderheiten der Depression im Alter

- Spezifische Symptomatik
- Veränderte physiologische Situation, eingeschränkte Organfunktionen
- Häufigkeit von Komorbiditäten, Multimorbidität
- Polypharmazie

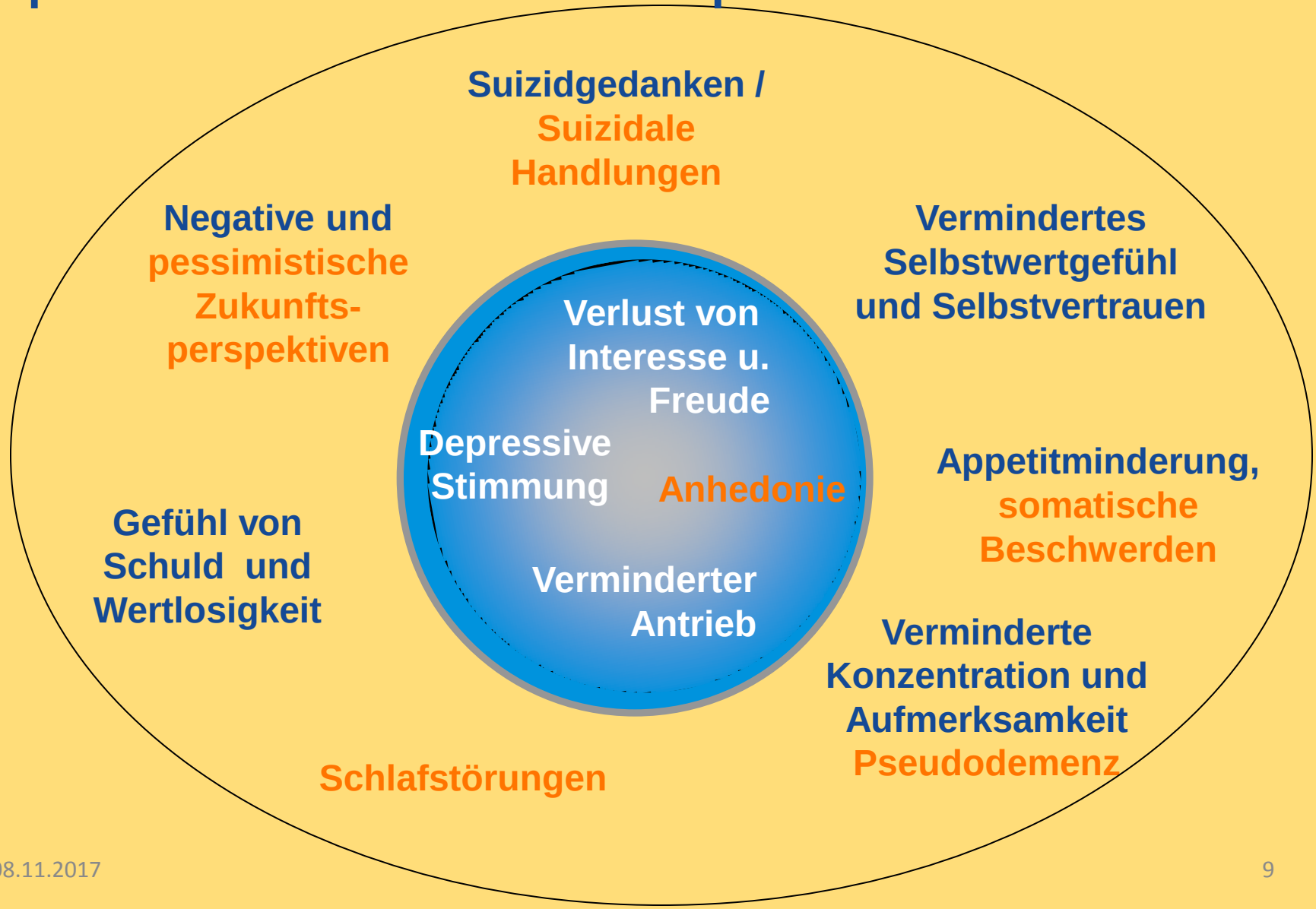


Besonderheiten der Depression im Alter

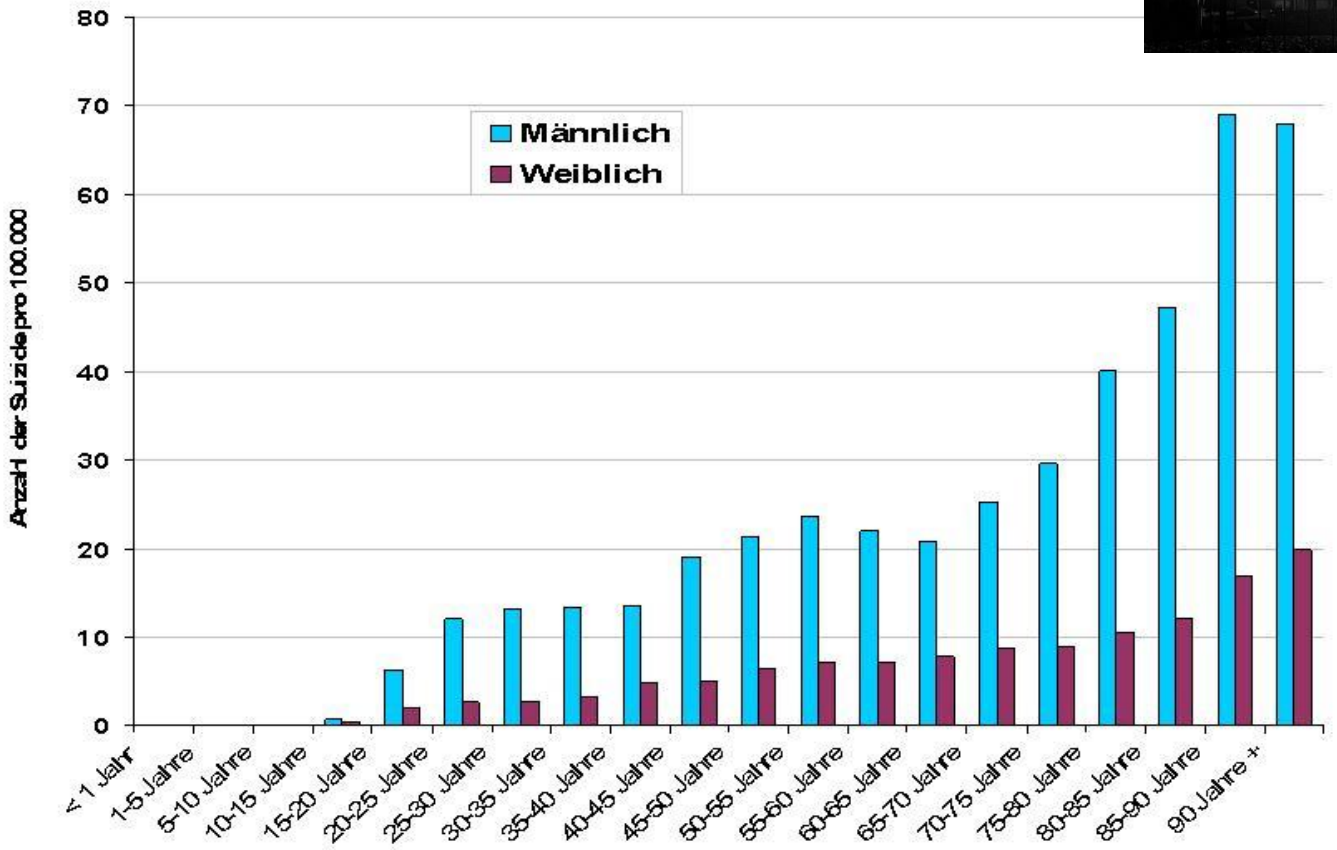
- Spezifische Symptomatik
- Veränderte physiologische Situation, eingeschränkte Organfunktionen
- Häufigkeit von Komorbiditäten, Multimorbidität
- Polypharmazie



Haupt- und Nebenkriterien der Depression nach ICD-10



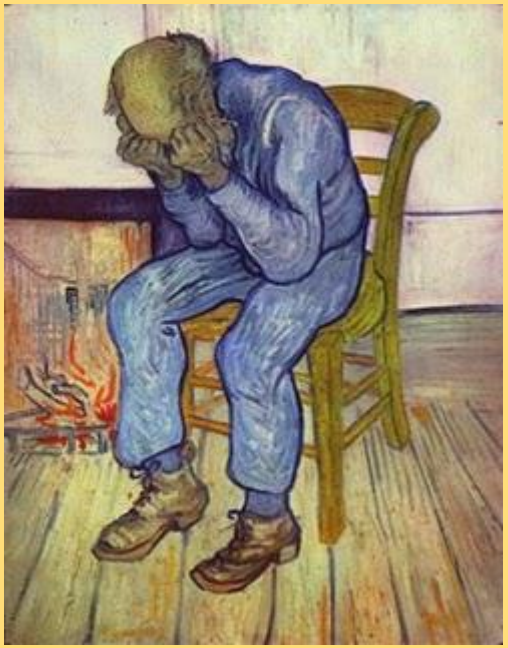
Suizidraten in Deutschland 2008



(Quelle: Bundesamtes für Statistik/Gesundheitsberichterstattung des Bundes; 2008)

Besonderheiten der Depression im Alter

- Spezifische Symptomatik
- Veränderte physiologische Situation, eingeschränkte Organfunktionen
- Häufigkeit von Komorbiditäten, Multimorbidität
- Polypharmazie

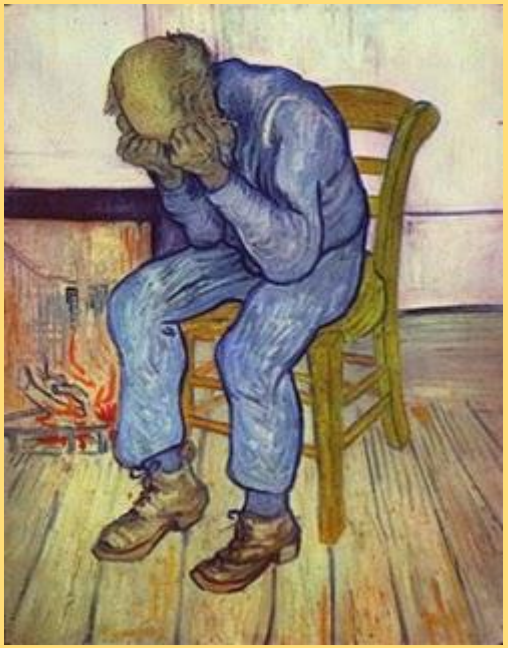


Veränderte physiologische Situation

- Pharmakokinetik
  - Absorption
  - Verteilung
  - Elimination

Besonderheiten der Depression im Alter

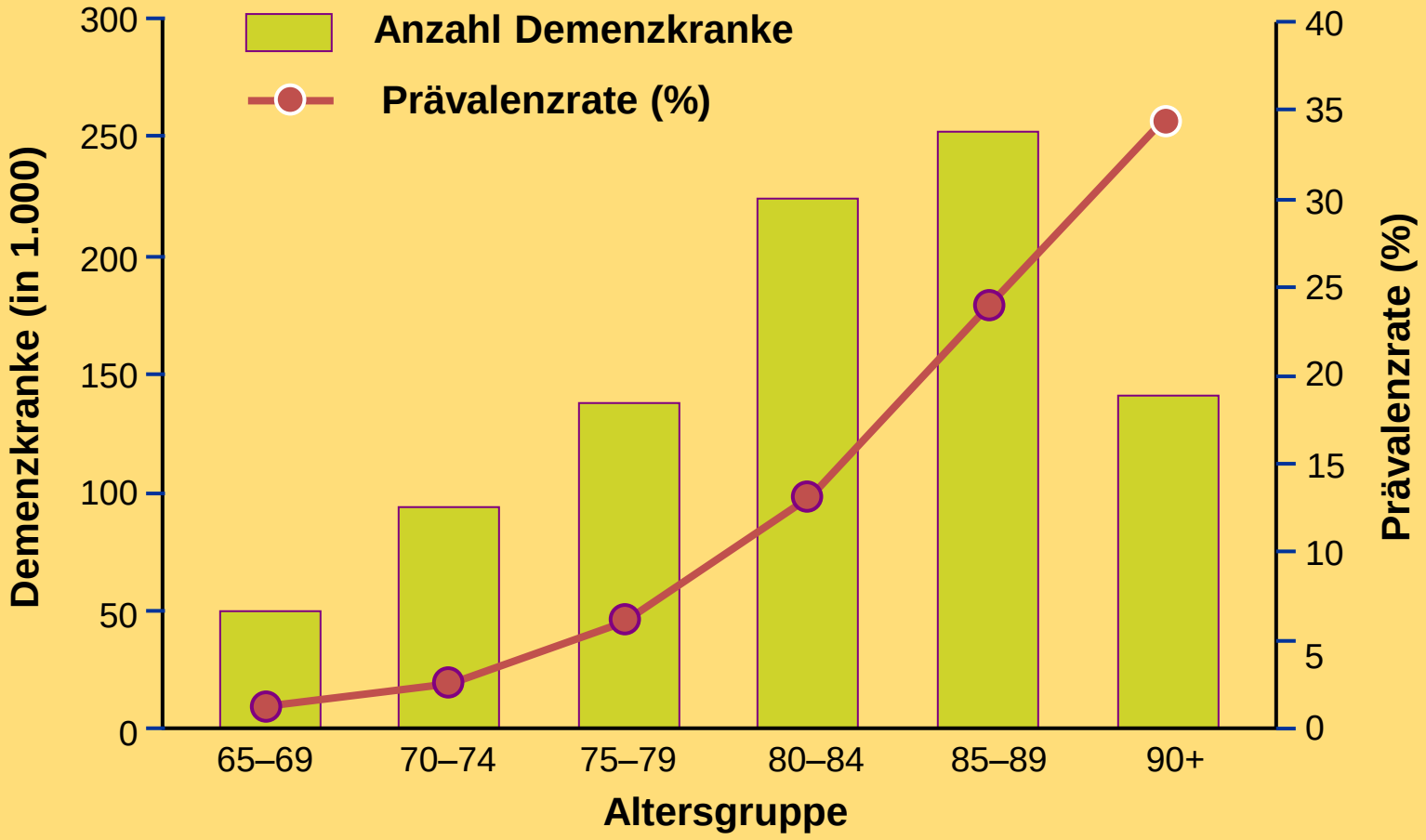
- Spezifische Symptomatik
- Veränderte physiologische Situation, eingeschränkte Organfunktionen
- Häufigkeit von Komorbiditäten, Multimorbidität
- Polypharmazie



Komorbiditäten / Multimorbidität

- Kardiologische Erkrankungen
- Vaskuläre Schädigungen
- Niereninsuffizienz
- Leberfunktionsstörungen
- Demenzerkrankungen

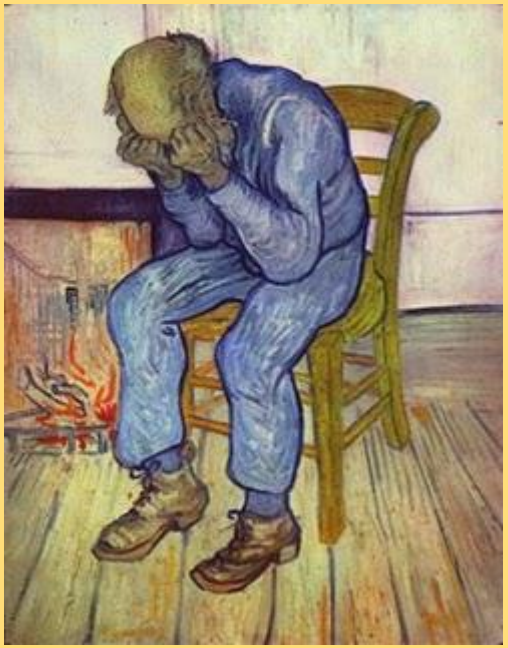
Prävalenzraten der Demenz



H. Bickel, aus: Demenzen, K. Beyreuther et al., Thieme 2002

Besonderheiten der Depression im Alter

- Spezifische Symptomatik
- Veränderte physiologische Situation, eingeschränkte Organfunktionen
- Häufigkeit von Komorbiditäten, Multimorbidität
- Polypharmazie



Polypharmazie

Tab. 5.3 Übersicht über mögliche Interaktionsebenen bei Polypharmazie

Interaktionsebene	Beispiel	Kommentar
Chemisch/physikalisch	Inkompatibilität bei Mischung von Injektionslösungen (z. B. Tramadol und Diclofenac, Furosemid und Morphin)	Misch-Infusionen/Injektionen generell vermeiden
Gastrointestinaltrakt	Theophyllin und Mg-Salze, Fe-Präparate, Milch (Chelatbildung)	Komedikation beachten, zeitliche Entzerrung nutzen, Interaktionen mit Nahrungsaufnahme beachten
	Antibiotika beeinflussen die Darmflora, dadurch kann die Vit.-K-Produktion sinken und die Gefahr einer Überdosierung oraler Antikoagulanzien entstehen	Behandlung mit Antibiotika so kurz wie möglich halten, häufigere Kontrolle der entsprechenden Gerinnungswerte (INR) bei Komedikation mit Vit.-K-Antagonisten
Transportsysteme	Johanniskraut-Präparate und Digitalis interagieren am MDR-1-Transporter, dadurch Gefahr der Überdosierung des Digitalis	Digitalis-Überdosierungen werden häufig übersehen, auch „pflanzliche Arzneimittel" enthalten hochwirksame Substanzen und können interagieren
CYP-Systeme (hepatische Elimination)	Carbamazepin und Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) aber auch Clarithromycin interagieren am CYP3A4-System, Carbamazepinspiegel können ansteigen	Erheblich erhöhte Sturzgefahr bei zu hohen Carbamazepin-Spiegeln, wichtiger Aspekt und Argument alternative Antiepileptika zu nutzen z. B. auch bei der Behandlung des neuropathischen Schmerzes
Pharmakodynamik (Interaktion an der biologischen Zielstruktur)	NSAID und Antihypertensiva (Diuretika, ACE-Inhibitoren): Schwächen der antihypertensiven Wirkung; Tramadol und SSRI gemeinsam erhöhen die Gefahr eines serotonergen Syndroms	Häufige Ursache für hypertensive Entgleisungen, häufig übersehen, da NSAID als OTC benutzt, nach Stürzen, Verletzungen und operativen Eingriffen; Tramadol hat ebenfalls einen Effekt auf die Wiederaufnahme biogener Amine

Burkhardt (2017)

Polypharmazie

S3-Leitlinie/NVL Unipolare Depression
Langfassung
2. Auflage, Version 5

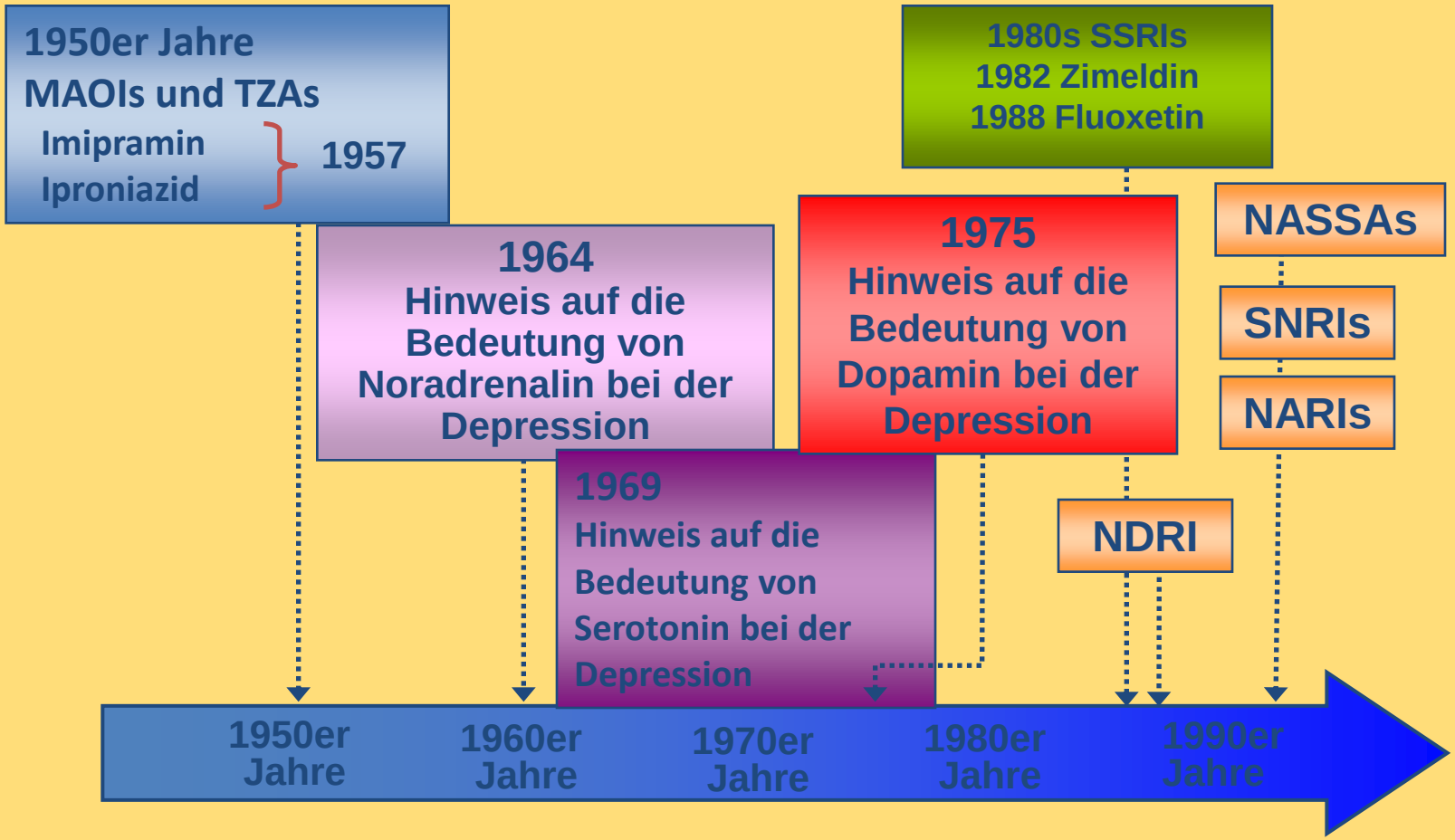
Anhang 5 Substrate (nur Antidepressiva) der Cytochrom P450-Isoenzyme

(nach [595; 648] und www.drug-interactions.com)

CYP1A2	CYP2C9/10	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A3/4
Agomelatin	(Amitriptylin)	Amitriptylin	Amitriptylin	(Amitriptylin)
(Amitriptylin)	Doxepin	Citalopram	Clomipramin	(Mirtazapin)
(Clomipramin)	Fluoxetin	Clomipramin	Desipramin	Trazodon
Duloxetin		Doxepin	Doxepin	
Fluvoxamin		Fluoxetin	(Duloxetin)	
Imipramin		Imipramin	Fluoxetin	
(Mirtazapin)		Moclobemid	Fluvoxamin	
		Sertralin	Imipramin	
		Trimipramin	Maprotilin	
			Mianserin	
			(Mirtazapin)	
			Nortriptylin	
			Paroxetin	
			Trimipramin	
			Venlafaxin	
			Vortioxetin	

Angaben in Klammern: untergeordnete Bedeutung

Entwicklung der Antidepressiva

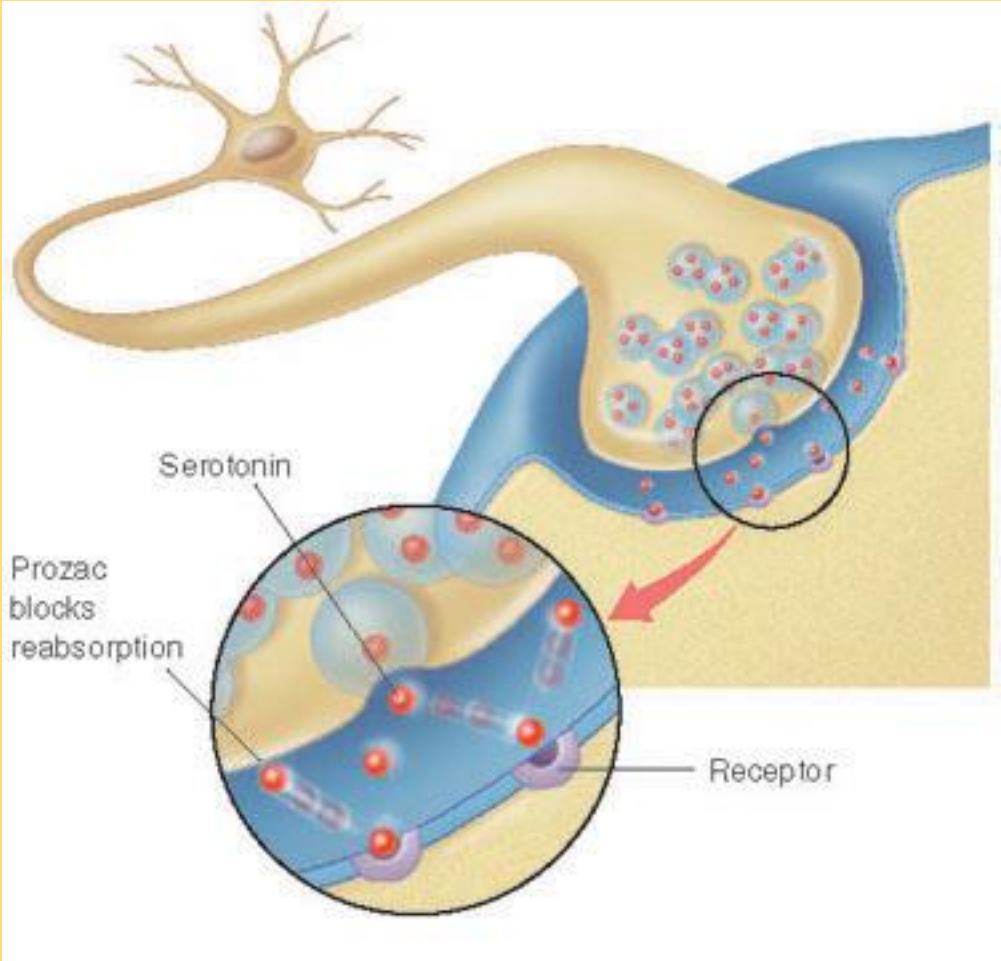


Tab. 1 Antidepressiva – Einzelpräparate; MAOH = Monoaminoxidasehemmer; NARI = selektiver Noradrenalinrückaufnahmeinhibitor; NaSSA = Noradrenalin-Serotonin selektives Antidepressivum; NDRI = selektiver Noradrenalindopaminrückaufnahmeinhibitor; RIMA = reversibler Inhibitor Monoaminoxidase A; SNRI = selektiver Serotonin-Noradrenalinrückaufnahmeinhibitor; SSRI = selektiver Serotoninrückaufnahmeinhibitor; TZA = trizyklisches Antidepressivum; TeZA = tetrazyklisches Antidepressivum; MT = Melatoninrezeptor, 5-HT = Serotoninrezeptor; * Second line (Behandlung mit einem anderen Antidepressivum erfolglos)

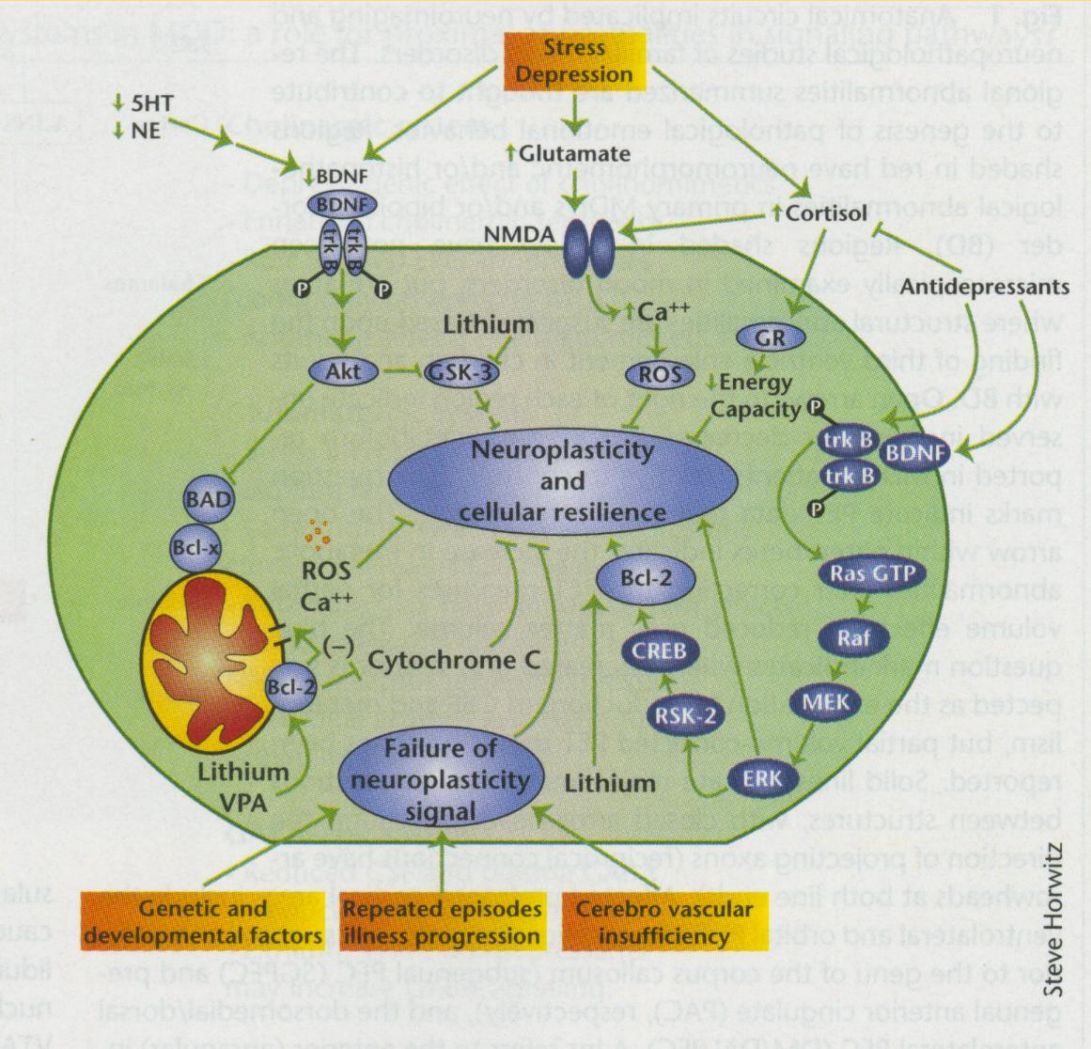
Freiname (INN)	Handelsname (Beispiel)	Substanzklasse	Dosierung (mg/Tag)
Agomelatin	Valdoxan	MT-Agonist, 5-HT-Antagonist	25–50
Amitriptylin	Saroten	TZA	50–225
Amitriptylinoxid	Amioxid	modif. TZA	60–300
Bupropion	Elontril	NDRI	150–300
Citalopram	Cipramil	SSRI	20–60
Clomipramin	Anafranil	TZA	50–225
Doxepin	Aponal	TZA	75–250
Duloxetin	Cymbalta	SNRI	60–120
Escitalopram	Cipralex	SSRI	10–20
Fluoxetin	Fluctin	SSRI	20–60
Fluvoxamin	Fevarin	SSRI	50–300
Imipramin	Tofranil	TZA	75–225
Johanniskraut	Jarsin	Phytopharmaka	900 Trockenextrakt
Maprotilin	Ludiomil	TeZA	50–225
Mianserin	Tolvin	TeZA	30–180
Mirtazapin	Remergil	NaSSA	15–45
Moclobemid	Aurorix	RIMA	300–900
Nortriptylin	Nortrilen	TZA	75–300
Paroxetin	Seroxat	SSRI	20–50
Reboxetin	Edronax	NARI	4–8
Sertralin	Zoloft	SSRI	50–200
Sulpirid*	Dogmatil	Benzamid	100–250
Tianeptin	Tianeurax	–	37,5 mg
Tranylcypromin	Jatrosom	MAOH	20–60
Trazodon	Thombran	mod. SSRI	150–600
Trimipramin	Stangyl	TZA	100–400
Venlafaxin	Trevilor	SNRI	75–375
Vortioxetin	Brintellix	Multimodales AD	5–20

Laux 11/2015, Nervenheilkunde

Neurobiologie der Depression



Zelluläre Neurobiologie der Depression



aus Manji et al. (2001), Nature Medicine 7(5):541-547

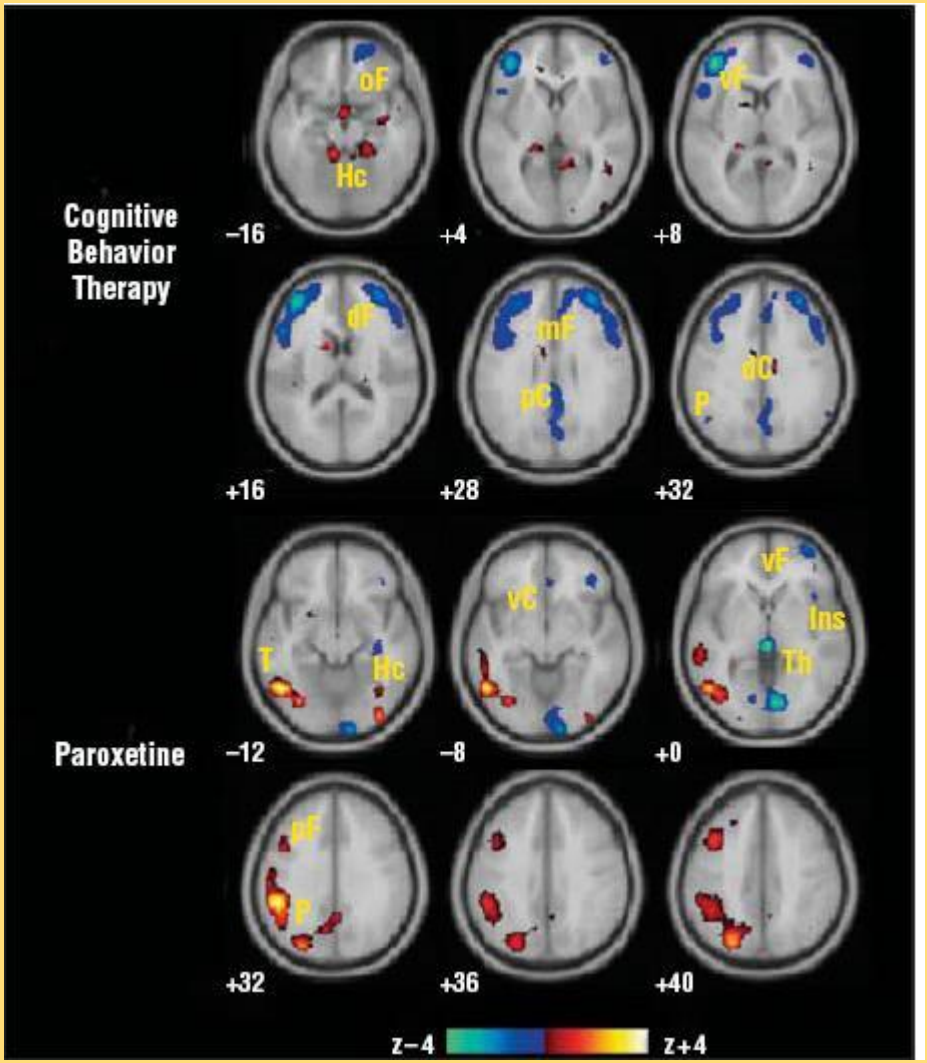
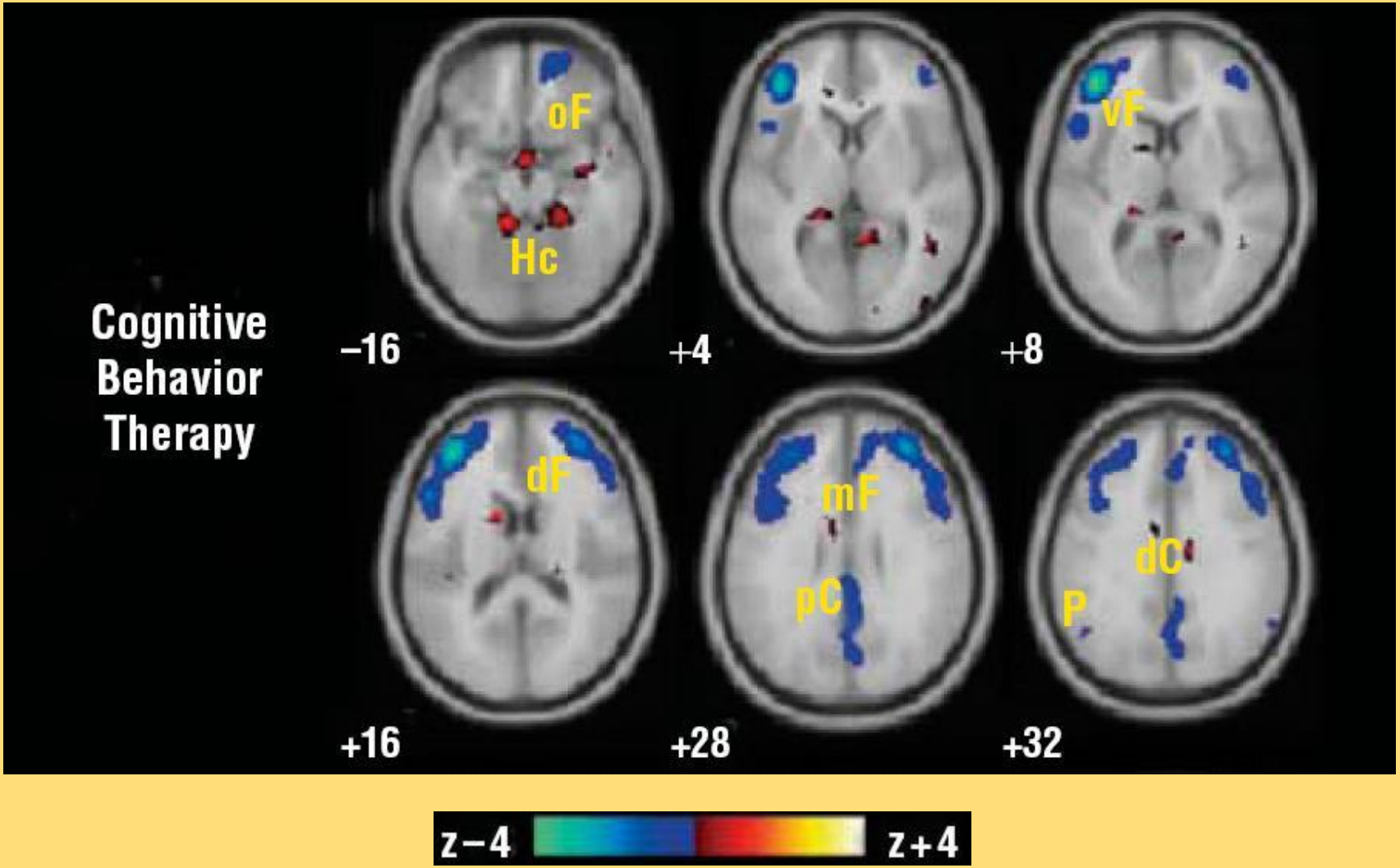
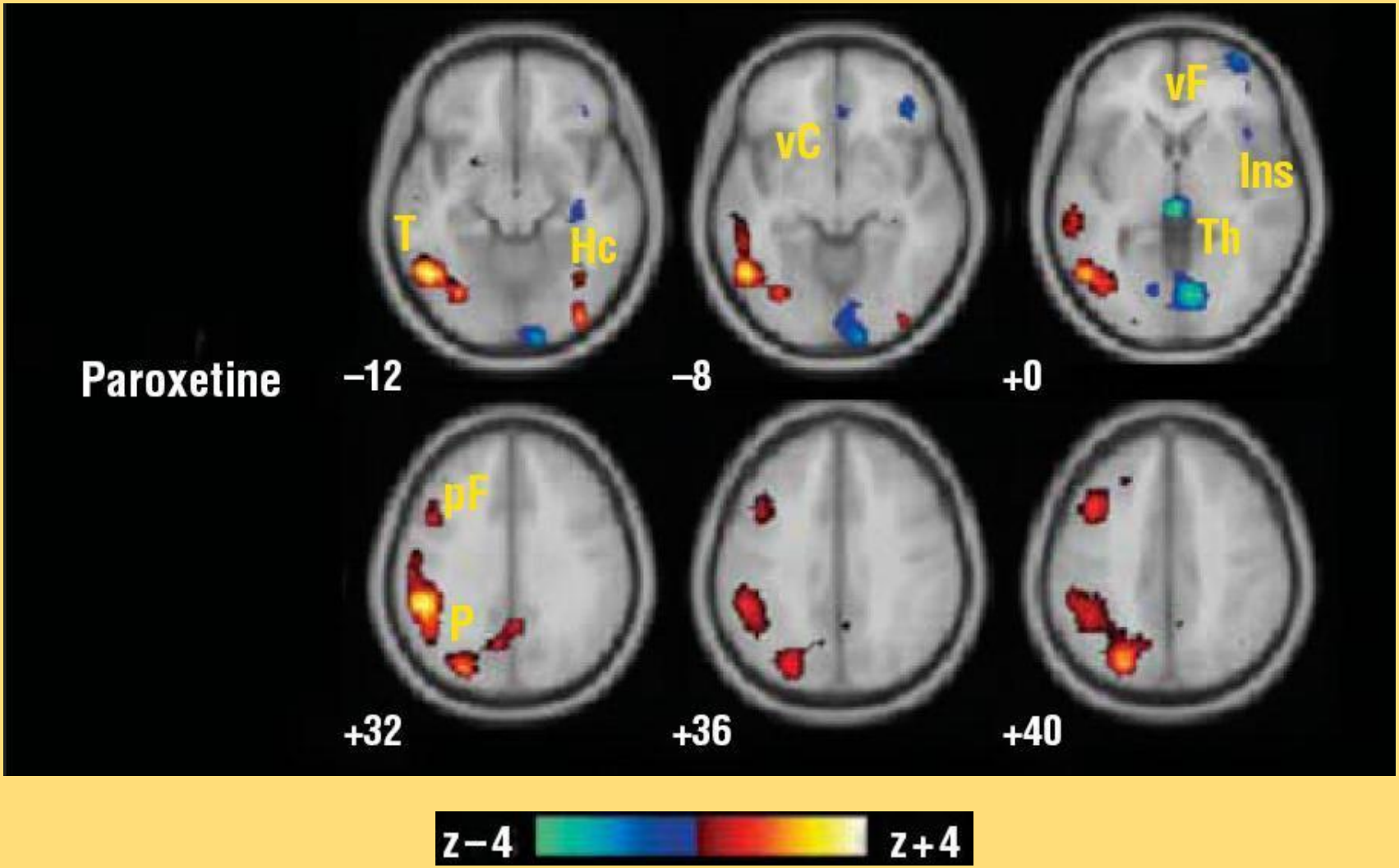


Figure 1. Changes in regional glucose metabolism (fluorine-18–labeled deoxyglucose positron emission tomography) in cognitive behavior therapy (CBT) responders (top) and paroxetine responders (bottom) following treatment. Metabolic increases are shown in orange and decreases in blue. Frontal and parietal decreases and hippocampal increases are seen with CBT response. The reverse pattern is seen with paroxetine. Common to both treatments are decreases in ventral lateral prefrontal cortex. Additional unique changes are seen with each: increases in anterior cingulate and decreases in medial frontal, orbital frontal, and posterior cingulate with CBT and increases in brainstem and cerebellum and decreases in ventral subgenual cingulate, anterior insula, and thalamus with paroxetine. oF Indicates orbital frontal Brodmann area (BA) 11; vF, ventral prefrontal BA 47; Hc, hippocampus; dF, dorsolateral prefrontal BA 9/46; mF, medial frontal BA 10; pC, posterior cingulate BA 23/31; P, inferior parietal BA 40; T, inferior temporal BA 20; vC, subgenual cingulate BA 25; ins, anterior insula; and Th, thalamus. Slice location is in millimeters relative to anterior commissure. Numbers are BA designations.

Goldapple et al., Arch Gen Psychiatry (2004)

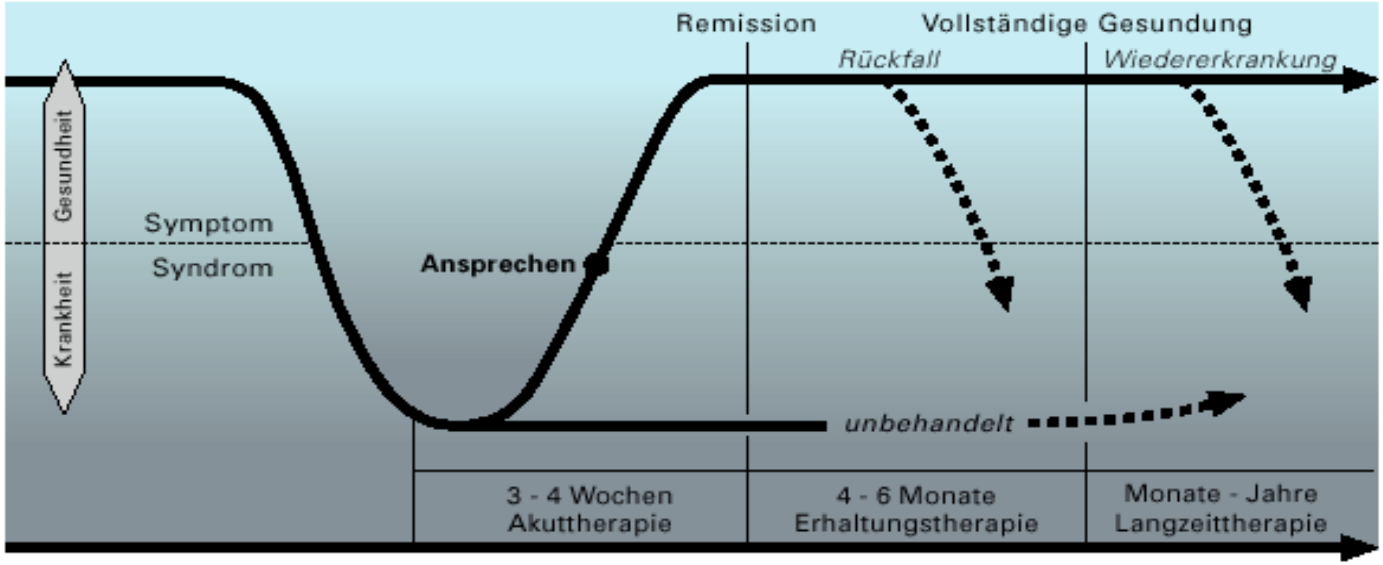

Cognitive
Behavior
Therapy
oF
Hc
vF
–16
+4
+8
dF
mF
pC
dC
P
+16
+28
+32
z–4
z+4


Paroxetine
T
Hc
vC
vF
Ins
Th
pF
P
−12
−8
+0
+32
+36
+40
z−4
z+4

15

Therapie

Pharmakotherapie



Tab. 1 Antidepressiva – Einzelpräparate; MAOH = Monoaminoxidasehemmer; NARI = selektiver Noradrenalinrückaufnahmeinhibitor; NaSSA = Noradrenalin-Serotonin selektives Antidepressivum; NDRI = selektiver Noradrenalindopaminrückaufnahmeinhibitor; RIMA = reversibler Inhibitor Monoaminoxidase A; SNRI = selektiver Serotonin-Noradrenalinrückaufnahmeinhibitor; SSRI = selektiver Serotoninrückaufnahmeinhibitor; TZA = trizyklisches Antidepressivum; TeZA = tetrazyklisches Antidepressivum; MT = Melatoninrezeptor, 5-HT = Serotoninrezeptor; * Second line (Behandlung mit einem anderen Antidepressivum erfolglos)

Freiname (INN)	Handelsname (Beispiel)	Substanzklasse	Dosierung (mg/Tag)
Agomelatin	Valdoxan	MT-Agonist, 5-HT-Antagonist	25–50
Amitriptylin	Saroten	TZA	50–225
Amitriptylinoxid	Amioxid	modif. TZA	60–300
Bupropion	Elontril	NDRI	150–300
Citalopram	Cipramil	SSRI	20–60
Clomipramin	Anafranil	TZA	50–225
Doxepin	Aponal	TZA	75–250
Duloxetin	Cymbalta	SNRI	60–120
Escitalopram	Cipralex	SSRI	10–20
Fluoxetin	Fluctin	SSRI	20–60
Fluvoxamin	Fevarin	SSRI	50–300
Imipramin	Tofranil	TZA	75–225
Johanniskraut	Jarsin	Phytopharmaka	900 Trockenextrakt
Maprotilin	Ludiomil	TeZA	50–225
Mianserin	Tolvin	TeZA	30–180
Mirtazapin	Remergil	NaSSA	15–45
Moclobemid	Aurorix	RIMA	300–900
Nortriptylin	Nortrilen	TZA	75–300
Paroxetin	Seroxat	SSRI	20–50
Reboxetin	Edronax	NARI	4–8
Sertralin	Zoloft	SSRI	50–200
Sulpirid*	Dogmatil	Benzamid	100–250
Tianeptin	Tianeurax	–	37,5 mg
Tranylcypromin	Jatrosom	MAOH	20–60
Trazodon	Thombran	mod. SSRI	150–600
Trimipramin	Stangyl	TZA	100–400
Venlafaxin	Trevilor	SNRI	75–375
Vortioxetin	Brintellix	Multimodales AD	5–20

Laux 11/2015, Nervenheilkunde

Dosierungen der wichtigsten neuen Antidepressiva im Alter

Substanz	Wirkmechanismus	Anfangsdosis (mg)	Tagesdosis (mg)
Citalopram	5HT	10–20	20–30
Escitalopram	5HT	5–10	10–20
Fluoxetin	5HT	10	20
Fluvoxamin	5HT	25–100	100–200
Paroxetin	5HT	10–20	20–30
Sertralin	5HT	25–50	50–100
Bupropion	NA/DA	37,5–75	75–300
Mianserin	Alpha2	30	30–90
Milnacipran	NA+/5HT+	25	100
Mirtazapin	Alpha2/5HT2	7,5–15	15–30
Moclobemid	RIMA	300	300–400
Duloxetin	NA+/5HT++	20	20–60
Trazodon	5HT2	100	300
Venlafaxin	NA+/5HT++	25–75	75–200

Quelle: Rainer nach Baldwin 2002

Entscheidungshilfen

- PRISCUS-Liste (www.priscus.net): z.B. TZA, Maprotilin, Fluoxetin, Tranylcypromin
- FORTA (Fit fOR The Aged): z.B. SSRI (Sertralin, Escitalopram, Citalopram)
- Leitlinien (z.B. S3-Leitlinie/NVL Unipolare Depression)
- Individualisierung (Patienten-basierter Ansatz)

Häufige Nebenwirkungen unter Antidepressiva

Nebenwirkungen / Substanzprofil	Risiken und Probleme
anticholinerge Nebenwirkungen	Gedächtnisstörungen, Verwirrtheit, Delir
Sedierung	Sturzgefahr
serotonerges Profil	Blutungen, Hyponatriämie
QT-Zeit-Verlängerungen	Herz-Kreislaufprobleme
Orthostase	Sturzgefahr

Laux 11/2015, Nervenheilkunde

		NA	5-HT	ACh	H
Moderne AD:	SSRI (Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer) Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Sertralin	–	+++	–	–
	NaSSA (Noradrenalin- und serotoninspezifisches AD) Mirtazapin	++	+++	–	+
	SNRI (Selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer) Milnacipran, Venlafaxin	+++	+++	–	–
	NARI (Selektive Noradrenalin- Wiederaufnahmehemmer) Reboxetin	+++	–	–	–
	RIMA (Reversibler Hemmer der MAO-A) Moclobemid	++	++	–	–
Ältere AD:	Trizyklika: z.B. Amitriptylin, Clomipramin, Desipramin, Imipramin	+++	++(+)	+++	+

NA=Noradrenalin, **ACh**=Acetylcholin, **5-HT**=Serotonin, **H**=Histamin +: geringer, + +: mittlerer, + + +: starker Einfluss, –: kein Einfluss

Antidepressiva, Komorbidität und medikamentöse Interaktionen

	Leberinsuff.	Niereninsuff.	Kardiale KH	Pharmakologisch Interaktionen
Fluvoxamin	Dosisred.	Kein Einfluss	Kein Einfluss	Ja
Fluoxetin	Dosisred.!	Kein Einfluss	Kein Einfluss	Ja, beträchtliche
Paroxetin	Dosisred.	Dosisred.	Kein Einfluss	Ja, beträchtliche
Sertralin	Dosisred.	Kein Einfluss	Kein Einfluss	Geringe
Citalopram	Dosisred.	Dosisred.	Kein Einfluss	Geringe
Escitalopram	Dosisred.	Dosisred.	Kein Einfluss	Geringe
Tianeptin	Dosisred.	Dosisred.	Kein Einfluss	Keine
Trazodon	Dosisred.	Kein Einfluss	Ev.RR-Abfall	Ja, beträchtliche
Venlafaxin	Dosisred.	Dosisred.	Ev.RR-Anstieg	Geringe
Mirtazapin	Dosisred.	Dosisred.	Kein Einfluss	Geringe
Reboxetin	Dosisred.	Dosisred.	Ev.RR-Anstieg	Wenig untersucht

Transmitterbezogene Nebenwirkungen der AD

Acetylcholin: Mundtrockenheit, Akkomodationsstörungen, Harnverhalten, Glaukomanfall, Obstipation, Tachykardie, Tachyarrhythmie, Gedächtnisstörung, Verwirrtheit

Noradrenalin: Orthostatische Hypotension (Stürz , Sturzfolgen), Sedierung, Obstipation

Serotonin: Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Obstipation, Völlegefühl, Nervosität

Histamin: Sedierung, Appetitsteigerung

Start low - go slow!

Tab. 2 Antidepressivaauswahl nach Nebeneffekten

Therapiebegleiteffekt	Empfohlenes Antidepressivum	Zu vermeidendes Antidepressivum
Gewichtszunahme	SSRI	Mirtazapin, Amitriptylin
Sexuelle Dysfunktion	Agomelatin, Moclobemid, Bupropion, Reboxetin,	SSRI, Venlafaxin
Schlafförderung	Mirtazapin, Agomelatin, Amitriptylin,Doxepin, Trimipramin	MAOH, Bupropion
Antriebssteigerung	MAOH, Nortriptylin	Amitriptylin, Doxepin, Trimipramin, Mirtazapin
Kardiotoxizität	Sertralin, Nortriptylin	TZA
Blutdruckerhöhung	–	Venlafaxin
Krampfschwellensenkung	SSRI	Bupropion, Maprotilin
Schmerzdistanzierung	Duloxetin, Amitriptylin, Clomipramin, Venlafaxin, Mirtazapin	–
Kognitive Dysfunktion	Vortioxetin	TZA

Laux 11/2015, Nervenheilkunde

Wichtige Interaktionen selektiver Antidepressiva (SSRI, Duloxetin, Venlafaxin, Mirtazapin, Bupropion, Agomelatin)

Wechselwirkung mit	Klinische Effekte	Empfehlungen
Analgetika, zentrale Opioide	verstärkte serotonerge Effekte bei Tramadol, Tilidin, Dextromethorphan und Pethidin	Vorsicht bei SSRI und SSNRI; Mirtazapin , Bupropion, Agomelatin sind in der Regel unproblematisch
Antidepressiva, trizyklische (TZA)	erhöhte Plasmaspiegel der TZA, dadurch vermehrt Nebenwirkungen möglich	Interaktion vor allem bei Fluoxetin, Paroxetin, Bupropion und Duloxetin relevant. Alternativ z. B. Citalopram, Escitalopram, Sertralin, Duloxetin oder Venlafaxin einsetzen
Antikoagulanzien	Verstärkung der gerinnungshemmenden Wirkung, Blutungsgefahr	engmaschige INR-Kontrolle. Interaktion vor allem bei Fluoxetin, Paroxetin und Fluvoxamin relevant
ASS/NSAR z. B. Diclofenac, Ibuprofen	verminderte Thrombozytenaggregation, verstärkte Blutungsneigung	Interaktion bei SSRI /SNRI relevant. Alternativ Mirtazapin, Bupropion oder Agomelatin einsetzen
Betablocker	verstärkte Betablockerwirkung durch Enzyminhibition; Hypotonie, Bradykardie	Interaktion vor allem bei Fluoxetin, Paroxetin, Bupropion und Duloxetin relevant. Alternativ z. B. Citalopram, Escitalopram oder Sertralin einsetzen. Als Betablocker wäre Bisoprolol eine Alternative
Carbamazepin	erhöhtes Risiko eines SIADH-Syndroms, dadurch Elektrolytverschiebungen (Delirgefahr)	Vorsicht bei Kombination mit SSRI /SNRI, alternativ Mirtazapin, Bupropion oder Agomelatin einsetzen
Ciprofloxazin	stark erhöhte Plasmaspiegel bei Agomelatin und Duloxetin möglich	andere Antidepressiva nicht betroffen
Clomipramin	Potenzierung serotonerger Effekte	Kombination mit SSRI und SNRI kontraindiziert
Clozapin	Enzyminhibition durch Fluvoxamin	Interaktion nur bei Fluvoxamin relevant, alternativ z. B. Citalopram, Escitalopram, Sertralin, Duloxetin oder Venlafaxin einsetzen
Diuretika vom Thiazid-Typ	erhöhtes Risiko eines SIADH-Syndroms, dadurch Elektrolytverschiebungen (Delirgefahr)	Vorsicht bei Kombination mit SSRI /SNRI, alternativ Mirtazapin, Bupropion oder Agomelatin einsetzen
L-Tryptophan	Potenzierung serotonerger Effekte	Kombination mit SSRI /SNRI kontraindiziert
MAO-Hemmer (Moclobemid und Tranylcypromin)	Potenzierung serotonerger Effekte; Cave zentrales Serotonin-Syndrom!	Kombination kontraindiziert, Karenzzeiten bei Umstellung beachten!
Migränemittel vom Triptan-Typ	Potenzierung serotonerger Effekte	Vorsicht bei Kombination mit SSRI /SSNRI
Neuroleptika, klassische; Risperidon	erhöhte Plasmaspiegel, dadurch vermehrt Nebenwirkungen, insbesondere EPMS möglich	Interaktion vor allem bei Fluoxetin und Paroxetin relevant. Fluvoxamin kann zu deutlich erhöhtem Clozapin-Plasmaspiegel führen, alternativ Citalopram, Sertralin oder Venlafaxin einsetzen
Tamoxifen	Inhibition des Abbaus zum aktiven Metaboliten, erhöhte Tumorrezidivgefahr	Interaktion bei Paroxetin und eventuell Fluoxetin relevant, alternativ z. B. Citalopram oder Sertralin einsetzen

Vor Therapiebeginn mit Antidepressiva

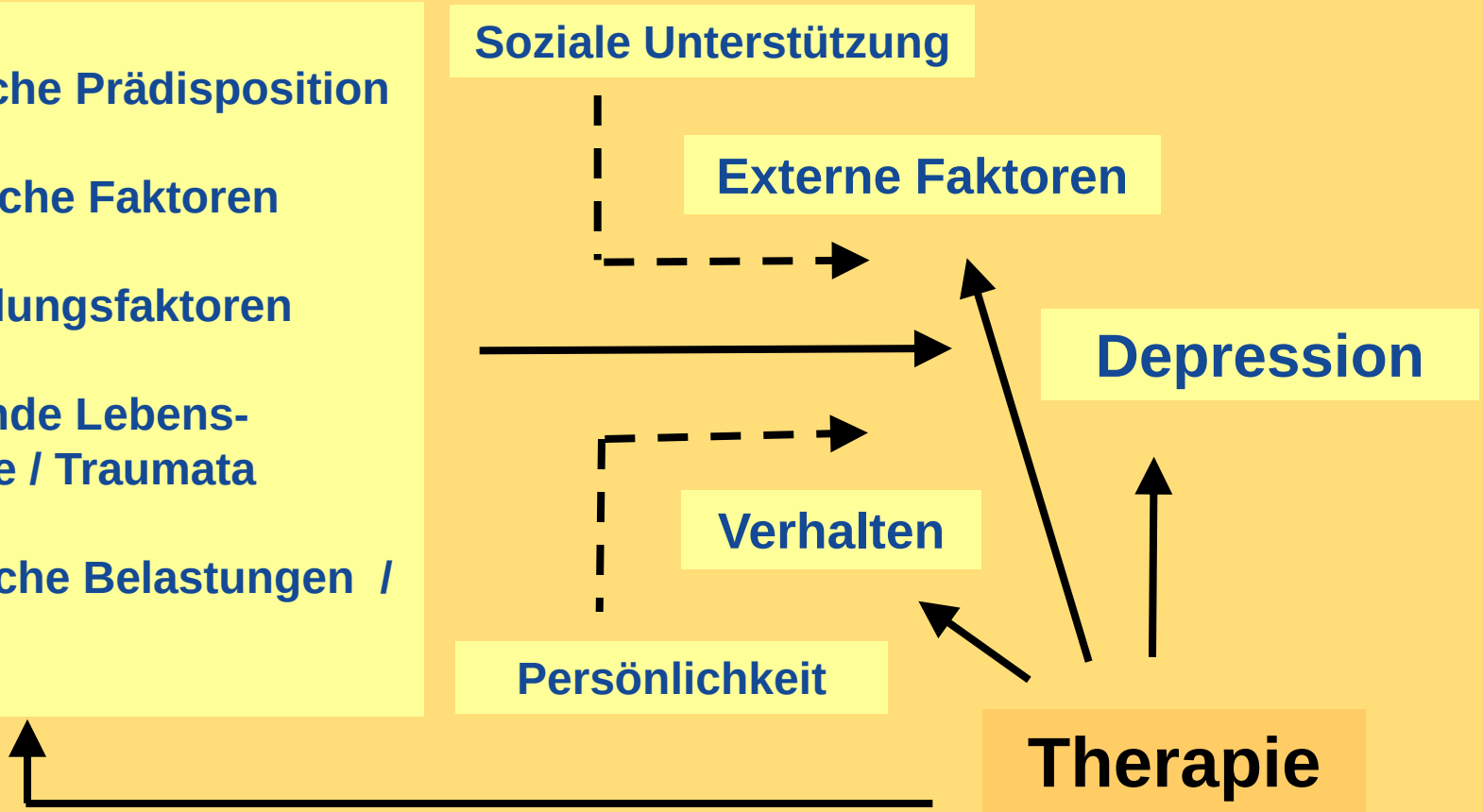
Erforderliche Untersuchungen

- körperlich-neurologischer Status (mit Gewicht)
- Labor
  - Blutbild inklusive Thrombozyten
  - GOT, GPT, gammaGT
  - Harnstoff, Kreatinin
  - (Glukose)
  - (Schilddrüsenparameter)
  - Elektrolyte
- Puls, Blutdruck
- EKG (insbesondere bei Älteren und Risikopatienten)
- EEG (bei Älteren und Risikopatienten)
- Schwangerschaftstest bei Frauen im gebärfähigen Alter

Laux 11/2015, Nervenheilkunde

Multifaktorielle Ätiologie / Vulnerabilitätshypothese

- Genetische Prädisposition
- Somatische Faktoren
- Entwicklungsfaktoren
- Belastende Lebens-ereignisse / Traumata
- Chronische Belastungen / Konflikte



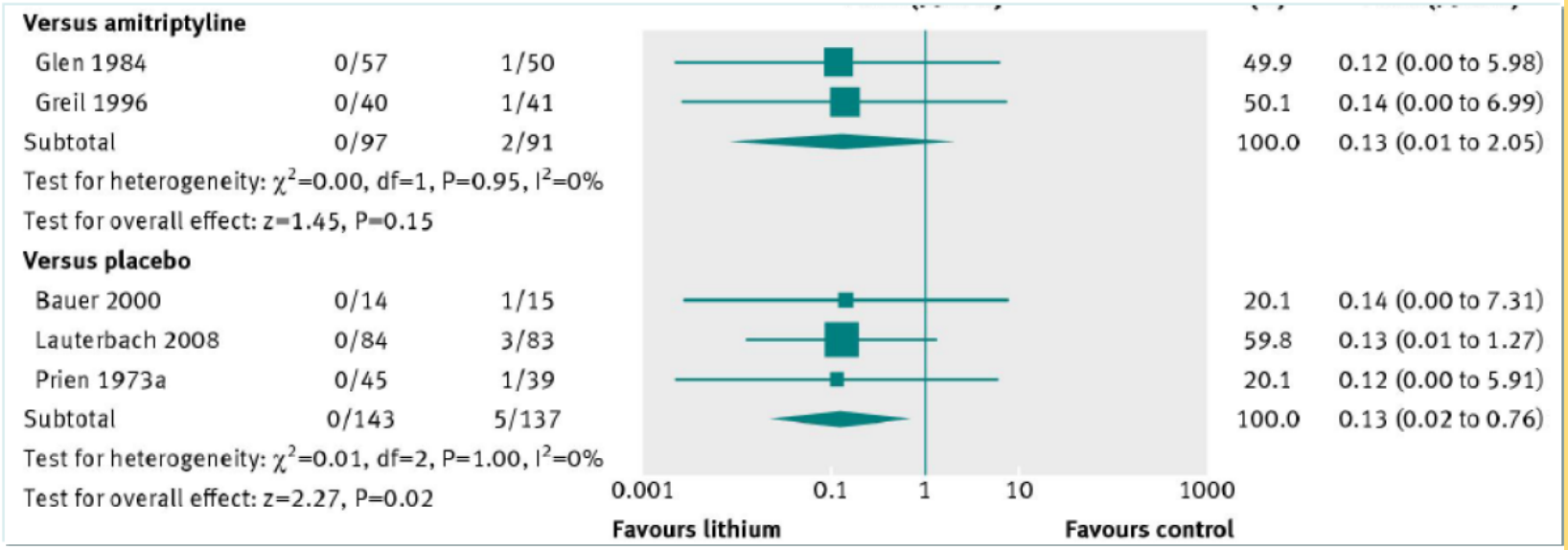
Besondere Situationen

- Therapieresistenz
- Suizidalität
- Psychotische Symptome

Pharmakologische Strategien bei therapieresistenter Depression

Strategie	Mechanismus/Klassifizierung	Evidenzlevel
Pharmakologische Augmentation		
Lithium	Stimmungsstabilisierer	**A**
Quetiapin	Atypisches Antipsychotikum	**A**
Aripiprazol	Atypisches Antipsychotikum	**A**
Olanzapin	Atypisches Antipsychotikum	B
Risperidon	Atypisches Antipsychotikum	B
Carbamazepin	Antikonvulsivum/Stimmungsstabilisierer	C
Valproat	Antikonvulsivum/Stimmungsstabilisierer	C
Lamotrigin	Antikonvulsivum/Stimmungsstabilisierer	D
Pindolol	5-HT_{1A}-Autorezeptor-Antagonist, Beta-Rezeptor-Blocker	C
Buspiron	5-HT_{1A}- und D_2-Rezeptor-Agonist	C
Stimulanzien	Dopamin- und Noradrenalin-Ausschüttungs- und Wiederaufnahmehemmung	C
Bromocriptin	Dopamin(D_2)-Agonist	C
Pergolid	Dopamin(D_1/D_2)-Agonist	C
Reserpin	Wiederaufnahmehemmung der biogenen Amine	C
Hormonelle Augmentation		
Triiodthyronin (T_3)	Schilddrüsenhormon	B
L-Thyroxin (L-T_4)	Schilddrüsenhormon	C
Östrogen (nur Frauen)	Ovariales Steroidhormon	C
Dehydroepiandrosteron (DHEA)	Adrenales androgenes Hormon	C
Sonstige		
Ketoconazol, Metyrapon	Periphere Cortisolsuppression	C
L-Tryptophan	Essenzielle Aminosäure, 5-HT-Vorläufer	C
Nicht-pharmakologisch		
Elektrokrampftherapie (EKT)	Elektrische Stimulation um einen generalisierten Krampfanfall auszulösen	**A**
Repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS)	Nicht-invasive Stimulation des zerebralen Kortex	B
Vagusnervstimulation (VNS)	Autonome Signale zu limbischen und kortikalen Arealen	C

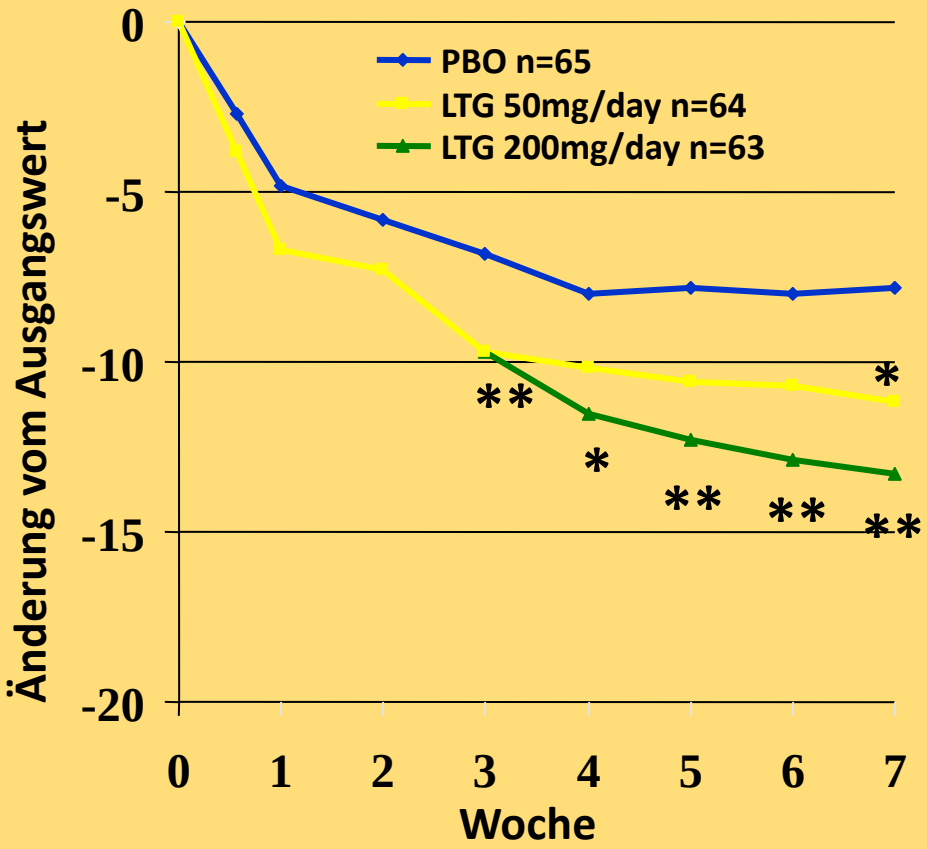
Metaanalyse zur Suizidprävention von Lithium



- Unter Lithium reduziertes Suizidrisiko bei Depression (OR 0.13)

Cipriani et al., BMJ 2013

Lamotrigin - MADRS



* p< 0.1 **p<0.05

Calabrese et al. J Clin Psychiatry 1999;60:79-88

Zusammenfassung

- PRISCUS-Liste (www.priscus.net)
- FORTA (Fit fOR The Aged):
  - SSRI (B)
  - Mirtazapin (C)
  - Quetiapin, Olanzapin (C)
  - Bupropion (C)
  - Kurzwirksame Benzodiazepine (C)
  - Trazodon, Moclobemid, Nortriptylin (C)

Zusammenfassung

- PRISCUS-Liste (www.priscus.net)
- FORTA (Fit fOR The Aged)
- Leitlinien (z.B. S3-Leitlinie/NVL Unipolare Depression)
- Individualisierung (Patienten-basierter Ansatz)

- Beginn z.B. 15 mg Mirtazapin oder 10 mg Escitalopram (bei kritischer QTc-Zeit Sertralin)
- Dosiserhöhung bis zur Grenze der Verträglichkeit
- Kombinations- oder Augmentationsstrategien
  - (Lithium, Quetiapin)

Medikamentöse Therapie der Depression im Alter

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

Tab. 5.1 Pharmakokinetisch relevante alterungsassoziierte Veränderungen

Kategorie	Veränderung	Diagnostik	Kommentar
Absorption	Magenmotilität nimmt ab	Prinzipiell möglich	Nur im Einzelfall von Relevanz, rein alterungsbezogene Veränderungen eher gering
	Intestinale Resorptionsfläche nimmt ab	Nicht der Routine-Diagnostik zugänglich	Nur im Einzelfall von Relevanz
Verteilung	Wassergehalt im Körper nimmt ab	Prinzipiell auch in einem Bedside-Ansatz über BIA-Messung möglich (kaum praktiziert)	Kann für Medikamente mit einer geringen therapeutischen Breite eine Rolle spielen, bes. lipophile Substanzen
	Konzentration von wichtigen Transportproteinen wie Albumin nimmt ab	Messung möglich	Spielt eine untergeordnete Rolle, nur für Medikamente mit geringer therapeutischer Breite im Einzelfall von Relevanz
Elimination	Hepatische Durchblutung nimmt ab	Im klinischen Alltag nicht bestimmbar	Spielt eine untergeordnete Rolle (Größenordnung etwa max. 20 %)
	Aktivität der hepatischen Enzym-Systeme nimmt ab	Kann nicht im Alltag einfach erfasst werden, ist aber prinzipiell möglich	Im Vergleich zum genetischen Polymorphismus der Enzym-Systeme nachrangig, altersbedingte Effekte unter 20 % zu erwarten
	Glomeruläre Filtrationsrate in der Niere nimmt ab	Erfassung relativ einfach über Schätzformeln möglich	**Bedeutendster pharmakokinetischer Aspekt** für Medikamente mit einem signifikanten Anteil der renalen Elimination (50 % und mehr), hier sind Veränderungen zum Teil deutlich über 50 % des Ausgangswerts zu erwarten
	Tubuläre Strukturen in der Niere (Reabsorption)	Nicht im klinischen Kontext erfassbar	Spielt keine relevante klinische Rolle in der Pharmakokinetik, aber bedeutsamer Aspekt bei der Hyponatriämie-Neigung älterer Menschen

BIA: Bioelektische Impedanzanalyse

Relative Nebenwirkungsstärke* selektierter Antidepressiva

Substanzen	anti-cholinerg	Sedie-rung	Insomnie/ Agitation	Ortho-stase	Überleitungs-störung	GIT-Störung	Gewichts-zunahme
Trizyklika							
Amitriptylin	4	4	0,5	4	3	0,5	4
Clomipramin	3	3	0,5	3	3	0,5	4
Desipramin	1	1	1	2	3	0,5	1
Doxepin	3	4	0,5	3	2	0,5	3
Imipramin	1	3	1	4	3	1	3
Nortriptylin	1	2	0,5	1	2	0,5	2
SSRI							
Citalopram	0,5	0,5	0,5	0	0	1,5	0
Escitalopram	0,5	0,5	0,5	0	0	1	0
Fluoxetin	0	0,5	2	0	0,5	3	0
Paroxetin	2	0,5	1	0	0,5	3	0-0,5
Sertralin	0	0,5	1	0	0,5	3	0
Andere							
Bupropion	0	0,5	2	0	0,5	1	0
Mirtazapin	0,5-1	4	0,5	0,5	0	0	4
Venlafaxin	0,5	0,5	2	0	0,5	3	0

*0=nicht vorhanden, 4=hoch

Quelle: Rainer nach Ries 2005

Mögliche Ursachen somatogener Depressionen

Neurologie	• Epilepsie, Hirntumoren, zerebrovaskuläre Erkrankungen, Hirnatrophie, Morbus Parkinson, Hirntraumen, Arteriitis temporalis, Enzephalitis (z.B. FSME-Virus), multiple Sklerose, amyotrophe Lateralsklerose, Myasthenie, funikuläre Myelose, Chorea Huntington
Endokrinologie	• Hypo-/Hyperthyreose, Riesenzellthyreoiditis, Hypo-/ Hyperparathyreoidismus, HVL-Insuffizienz, Morbus Addison, Morbus Cushing, Phäochromozytom, Akromegalie
Kardiologie	• Vitien (ASD, VSD, Mitralstenose), essentielle Hypertonie, Positionshypotonie, funktionelle kardiovaskuläre Störung, Z.n. Bypass-Operation, Z.n. Myokardinfarkt
Gastroenterologie	• Leberzirrhose, Morbus Meulengracht, Sprue, Encephalopathia pancreatica, entzündliche Darmerkrankungen
Nephrologie	• chronische (Pyelo-)Nephritis, Dialyse-Patienten, Prostataadenom

Mögliche Ursachen somatogener Depressionen

Kollagenosen, Immunopathien	• Lupus erythematodes, Panarteriitis nodosa, rheumatoide Arthritis
Stoffwechsel-Krankheiten	• Porphyrie, Hämochromatose, Hypoglykämie
Infektions-Krankheiten	• Lues, TBC, Brucellose, Toxoplasmose, Mononukleose, AIDS, Borreliose
Intoxikation	• chronische Hg-/CO-Intoxikation, Alkoholismus
Gynäkologie	• prämenstruelles Syndrom, Klimakterium
Malignome	• chronische Leukosen, Pankreaskarzinom, Bronchialkarzinom, Ovarialkarzinom
Sonstige Ursachen	• Anämie, Sarkoidose, Strahlentherapie, postoperativ, Schlafapnoe

Mögliche Ursachen somatogener Depressionen

Antihypertensiva	• Reserpin, α-Methyl-Dopa, Clonidin, Betablocker, Prazosin, Hydralazin
Parkinsonmittel und Muskelrelaxanzien	• L-Dopa, Amantadin, Baclofen, Bromocriptin
Steroidhormone	• Glukokortikoide, Gestagene, Danazol, ACTH
Antirheumatikum, Analgetika	• Indometacin, Gold, Chloroquin Phenazetin, Phenylbutazon, Ibuprofen, Opiate
Tuberkulostatika, Antibiotika, Zytostatika, Antimykotika	• INH, Sulfonamide, Tetrazykline, Nalidixinsäure, Streptomycin, Vinblastin, Nitrofurantoin, Griseofulvin, Metronidazol, Interferon, Ofloxacin
Ophthalmologika	• Acetazolamid
Antiepileptika	• Hydantoin, Clonazepam
Kardiaka	• Digitalis (?), Procainamid, Lidocain
Psychopharmaka	• Neuroleptika, Barbiturate, Disulfiram, Amphetamin-Entzug, Bezodiazepin-Langzeiteinnahme (?)
Sonstige	• Flunarizin, Cimetidin, Cholesterinsynthesehemmer, Pizotifen, Methysergid

Tab. 10.3 Dosierungen von Antidepressiva. Quelle: Modifiziert nach Abb. 10.4 Voderholzer/Hohagen: Therapie psych. Erkrankungen. 12. Aufl. 2017

Wirkstoff	Initialdosis (mg/Tag)	Standardtagesdosis (mg/Tag)	Maximaldosis (mg/Tag)
Trizyklische Antidepressiva (werden mit u. g. Ausnahme für Ältere nicht empfohlen)			
Nortriptylin[2]	30	100–150	225
Tetrazyklische Antidepressiva			
Maprotilin[2]	75	75–150	150–225
Mianserin[2]	30	60–90	90
Chemisch andersartige Antidepressiva			
Trazodon	100	200–400	600 (stationär)
Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)			
Citalopram[1]	10–20	20	20
Escitalopram[1]	5	10	10
Fluoxetin	20	20–60	60
Fluvoxamin	100	200	300
Paroxetin	20	20	40
Sertralin	50	100	200
Glutamatmodulatoren			
Tianeptin	25	25	25
Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI)			
Venlafaxin ret.	75	150	375
Duloxetin	60	60	120
Noradrenerg spezifisch serotonerge Antidepressiva (NaSSA)			
Mirtazapin	15–30	30–45	45
Selektive Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer (SNDRI)			
Bupropion	150	300	300
Multimodales Antidepressivum			
Vortioxetin	5	10	10
Monoaminooxidasehemmer (MAOH)			
Moclobemid	300–450	300–600	600
Tranylcypromin	10	20	40
Melatoninagonisten			
Agomelatin	25	25	50

[1] Die Regeldosis darf wegen einer möglichen QTc-Zeit-Verlängerung nicht überschritten werden.
Citalopram: Maximaldosis bei Patienten über 65 Jahren 20 mg/Tag; Escitalopram: Maximaldosis bei Patienten über 65 Jahren 10 mg/Tag
[2] Für ältere Patienten wird eine niedrigere Dosis empfohlen.

Tab. 5.2 Unerwünschte Arzneimittelwirkung mit Bezug zum höheren Lebensalter

UAW	Wichtige Auslöser	Mechanismen	Kommentar
Sturzereignisse	• Benzodiazepine • Neuroleptika • Antidepressiva • (Antihypertensiva)	• Direkte zentrale Beeinträchtigung der Balance • Begünstigen einer orthostatischen Kreislaufreaktion	Bei Benzodiazepinen besonders in der Initialphase der Verordnung, bei Antihypertensiva besonders bei zu hoher Start-Dosis bzw. zu schneller Dosiseskalation (hier immer Blutdruck im Stehen bestimmen)
Delir	• Anticholinerg wirksame Medikamente • Opiate • Parkinson-Medikamente • Theophyllin • Digoxin • NSAID	Unklar, die Pathogenese des Delirs ist sehr komplex, das cholinerge System spielt eine gewisse Rolle	Prinzipiell bergen alle zentral wirksamen Medikamente dieses Risiko, viele Medikamente zeigen eine gewisse anticholinerge Wirkung (z. B. Furosemid)
Hyponatriämie	Thiazid-Diuretika	Reduzierte Natrium-Rückresorptionskapazität	Ein wichtiges Argument dafür, Diuretika bei älteren Patienten vorsichtig einzusetzen
Akutes Nierenversagen	NSAID	Prävalenz chronischer Nierenveränderungen, Polypharmazie und chronische Erkrankungen erhöhen die Vulnerabilität für das akute Nierenversagen	Vorsicht besonders beim Einsatz von NSAID zur Behandlung chronischer Schmerzen, Vorsicht besonders bei reduziertem Plasmavolumen (Dehydratationsneigung)
Tardive Dyskinesie	Klassische Neuroleptika	Unklar	Ältere Patienten zeigen eine erhöhte Empfindlichkeit
Xerostomie	Anticholinerg wirksame Substanzen	Als Teil einer anticholinergen UAW	Xerostomie kann andere Probleme und geriatrische Syndrome triggern (Malnutrition, *Frailty*)

Häufige Nebenwirkungen von SSRI	Seltenere, aber wichtige Nebenwirkungen von SSRI
• gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen Diarrhoe • Agitiertheit • Schlafstörungen • Kopfschmerzen • sexuelle Dysfunktionen	• Blutungen • Hyponatriämie • QTc-Verlängerung

Laux 11/2015, Nervenheilkunde

	Anticholinerge Nebenwirkungen	Zentrale Neben-wirkungen	Kardiovaskuläre Nebenwirkungen	Gastrointestinale Nebenwirkungen	Gewichts-zunahme	Sexuelle Dysfunktion
Agomelatin	0	↓↓	0	++ Transaminasen	0	0
Bupropion	0	↑↑ Krampfanfälle	0	++	0	0
Citalopram	0	↑	QTc-Verlängerung in höheren Dosen	++	0	+
Duloxetin	+	↑↑	0	++	0	++
Escitalopram	0	↑	QTc-Verlängerung in höheren Dosen	++	0	+
Fluoxetin	0	↑↑	0	++	0	++
MAO-Hemmer	0	↑↑↑	+	0	0	0
Mirtazapin	0	↓↓	0	0	++	0
Paroxetin	0	↑	0	++	+	++
Reboxetin	+	↑	0	0	0	0
Sertralin	0	↑	0	++	0	++
Venlafaxin	0	0	↑ RR	++	0	++
Vortioxetin	0	0	0	++	0	0
NSMRI/ Trizyklika	+++	↑↑↑ bis ↓↓↓	++	+	++	++

Laux 11/2015, Nervenheilkunde

Klinische Besonderheiten der Altersdepression

Unterschiede in der Symptomatik

Ältere Patienten	Jüngere Patienten
Anhedonie	Depressive Stimmung
Pessimismus	Depressive Kognition
Somatische Symptome häufig (z.B. Schmerz)	Somatische Symptome weniger häufig
„Pseudodemenz", subjektive Gedankenschwäche	„Pseudodemenz" selten
Insomnie sehr häufig	Insomnie weniger häufig
Agitation häufig	Agitation selten
Suizidgedanken werden selten ausgedrückt	Suizidgedanken werden oft ausgedrückt
Suizid häufig	Suizid selten

ORIGINAL ARTICLE

Modulation of Cortical-Limbic Pathways in Major Depression

Treatment-Specific Effects of Cognitive Behavior Therapy

Kimberly Goldapple, MSc; Zindel Segal, PhD; Carol Garson, MA; Mark Lau, PhD; Peter Bieling, PhD; Sidney Kennedy, MD; Helen Mayberg, MD

Background: Functional imaging studies of major depressive disorder demonstrate response-specific regional changes following various modes of antidepressant treatment.

Objective: To examine changes associated with cognitive behavior therapy (CBT).

Methods: Brain changes underlying response to CBT were examined using resting-state fluorine-18–labeled deoxyglucose positron emission tomography. Seventeen unmedicated, unipolar depressed outpatients (mean ± SD age, 41 ± 9 years; mean ± SD initial 17-item Hamilton Depression Rating Scale score, 20 ± 3) were scanned before and after a 15- to 20-session course of outpatient CBT. Whole-brain, voxel-based methods were used to assess response-specific CBT effects. A post hoc comparison to an independent group of 13 paroxetine-treated responders was also performed to interpret the specificity of identified CBT effects.

Results: A full course of CBT resulted in significant clinical improvement in the 14 study completers (mean ± SD posttreatment Hamilton Depression Rating Scale score of 6.7 ± 4). Treatment response was associated with significant metabolic changes: increases in hippocampus and dorsal cingulate (Brodmann area [BA] 24) and decreases in dorsal (BA 9/46), ventral (BA 47/11), and medial (BA 9/10/11) frontal cortex. This pattern is distinct from that seen with paroxetine-facilitated clinical recovery where prefrontal increases and hippocampal and subgenual cingulate decreases were seen.

Conclusions: Like other antidepressant treatments, CBT seems to affect clinical recovery by modulating the functioning of specific sites in limbic and cortical regions. Unique directional changes in frontal cortex, cingulate, and hippocampus with CBT relative to paroxetine may reflect modality-specific effects with implications for understanding mechanisms underlying different treatment strategies.

Arch Gen Psychiatry. 2004;61:34-41