

## Altersdepression



Dr. Christian Weber  
Prof. Jürgen Drewe  
Basel

1

---

---

---

---

---

---

---

---

## Fragen

- Diagnose der Depression
- Besonderheiten der Depression im Alter
- Beziehung zu Demenz
- Nebenwirkungen, Interaktionen AD
- Welche AD im Alter?
  
- Welches AD bei somatischen Problemen?

2

---

---

---

---

---

---

---

---

## Diagnose Depression - 1

### • Stimmung

(Traurigkeit, Gefühlsverlust, innere Leere, Unruhe, Angst, Anhedonie: Keine Freude, Interesse, Selbstwert, Suizidimpulse, Schuldgefühle etc.)

### • Antrieb

(Bewegungsarmut, Maskengesicht, Verlangsamung oder Getriebenheit, Unruhe)

### • Denken

(depressive Gedankeninhalte, Konzentrationsstörung, "Denkfehler", Grübeln, Entschlussunfähigkeit, in schweren Fällen Wahnideen)

3

---

---

---

---

---

---

---

---

## Diagnose Depression - 2

### • Somatische, vegetative Störungen:

(Appetit, Gewichtsverlust, Schlafstörung, Kopfschmerzen, Schwindel, Druckgefühl Hals/ Brust, Schweissausbrüche, Herzklopfen, Magenschmerzen, Blähungen, Durchfall, Verstopfung, Unterleibsschmerzen, Harndrang, rheumat. Schmerzen, Sexualfunktionsstörung, Kraftlosigkeit, Erschöpfbarkeit etc.)

4

---

---

---

---

---

---

---

---

## Zwei hinweisende Fragen

- Waren Sie während des letzten Monats häufig niedergeschlagen, deprimiert oder hoffnungslos?
- Hatten Sie während des letzten Monats häufig kein Interesse oder Freude, Dinge zu tun?

5

---

---

---

---

---

---

---

---

## Tri- und tetrazyklische Antidepressiva

- |                |                                   |
|----------------|-----------------------------------|
| • Amitriptylin | • Saroten®, Laroxyll®, Tryptizol® |
| • Clomipramin  | • Anafranil®                      |
| • Dibenzepin   | • Noveril®                        |
| • Doxepin      | • Sinquan®                        |
| • Imipramin    | • Tofranil®                       |
| • Lofepramin   | • Gamonil®                        |
| • Maprotilin   | • Ludiomil®                       |
| • Mianserin    | • Tolvon®                         |
| • Nortrptylin  | • Nortrilen®                      |
| • Trimipramin  | • Surmontil®, Trimin®             |

6

---

---

---

---

---

---

---

---

## Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

- Citalopram
- Escitalopram
- Fluoxetin
- Fluvoxamin
- Paroxetin
- Sertralin
- Seropram®, Citalopram®
- Cipralext®
- Fluctine®, Fluoxetine®
- Floxyfral®
- Deroxat®, Paroxetin®
- Gladem®, Zoloft®, Sertralin®

7

---

---

---

---

---

---

---

---

## AD mit dualem oder speziellem Wirkprinzip - 1 (SNRI, SARI, NaSSA, NARI, NDRI, MT-Agonist, RIMA)

- Selektiver Serotonin-Noradrenalin Wiederaufnahmehemmer (SNRI): **Venlafaxin, Duloxetin**
- Serotonin-Antagonist/Reuptake-Inhibitor (SARI): **Tradozon**
- Noradrenerges spezifisch serotonerges Antidepressivum (NaSSA): **Mirtazapin**
- Efexor®, Cymbalta®
- Trittico®
- Remeron®

8

---

---

---

---

---

---

---

---

## AD mit dualem oder speziellem Wirkprinzip - 2 (SNRI, SARI, NaSSA, NARI, NDRI, MT-Agonist, MAOI)

- Selektiver Noradrenalin Wiederaufnahme-Hemmer (NARI): **Reboxetin**
- Selektiver Noradrenalin-und Dopamin-Wiederaufnahmehemmer (NDRI): **Bupropion**
- Melatonin-Agonist (MT-Agonist): **Agomelatin**
- MAO-A Inhibitor (MAOI): **Moclobemid**
- Edronax®
- Wellbutrin® XR
- Valdoxan (n.n.i.H.)
- Aurorix®

9

---

---

---

---

---

---

---

---

## Andere Therapien

- Phytotherapie
  - Johanniskraut-Extrakte
- Lichttherapie
  - Jahreszeitlich Depression



10

---

---

---

---

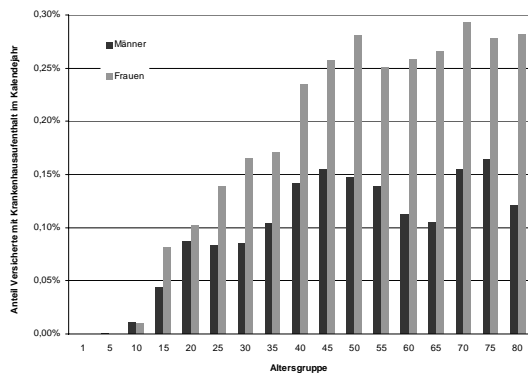
---

---

---

---

## Depression in der stationären Behandlung in Deutschland



Anteil Versicherte mit Krankenhausbehandlung unter der Hauptdiagnose einer Depression innerhalb eines Kalenderjahres nach Geschlecht und Alter (ICD10 F32, F33; GEK 2002 bis 2004)

---

---

---

---

---

---

---

---

## Besonderheiten Altersdepression in Praxis

- Häufig 10-25% in Praxis
- Häufig larviert, subsyndromal
- Compliance Probleme,
- Erhöhte Suizidgefahr
- Somatische Begleiterkrankungen (z.B. CVD, DM, Tumore), erhöhte Mortalität (4x↑)
- Beziehung zu Demenz als Prodrom und als Komplikation
- Psychiatrische Komorbidität, Angst, Somatisierung, Sucht
- Polypharmakotherapie

12

---

---

---

---

---

---

---

---

## Altersdepression

- Interessenverlust und Antriebsstörung werden oft als normale Alterserscheinungen verkannt
- Organische Erkrankungen maskieren gel. eine Depression
- Oft gibt es Erklärungen für gedrückten Gemütszustand
- Beziehung zu Demenz, „vaskuläre Depression“

13

---

---

---

---

---

---

---

---

## Besonderheiten der Pharmakotherapie im Alter

Alte Patienten haben

- **Verminderte Organfunktionen**
  - Niere, Leber
    - Verminderte Medikamentenausscheidung/ -abbau
    - Erhöhte Blutkonzentrationen → vermehrte Toxizität
- **Komorbidität**
  - Polypharmazie

---

---

---

---

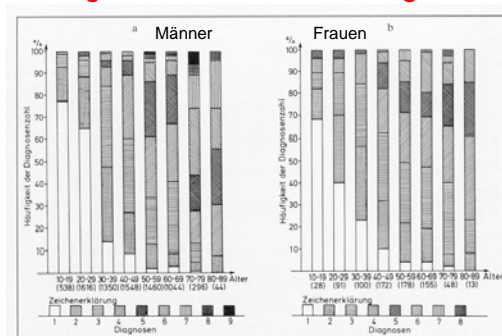
---

---

---

---

## Häufigkeit verschiedener Diagnosen aufgrund multimorbider Störungen




---

---

---

---

---

---

---

---



## Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Absorption  
Distribution  
**Metabolismus**  
Elimination

---

---

---

---

---

---

---

---

## Metabolismus

**Phase I :** Oxidation  
(Cytochrome) Reduktion  
Hydrolyse

**Empfindlich für**

- Leberinsuffizienz
- Interaktionen mit Medikamenten
- Alter

**Phase II :** Konjugation mit  
Glukuronsäure  
Schwefelsäure  
Carbonsäuren  
Aminosäuren  
Glutathion

---

---

---

---

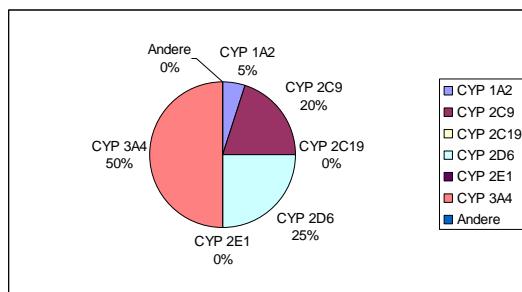
---

---

---

---

## Metabolismus: Cytochrom P450



Anteil der Medikamente, die durch jeweilige CYP Isoenzyme metabolisiert werden

---

---

---

---

---

---

---

---



### Substrate und Inhibitoren des CYP1A2

| Substrates   | Inhibitor   |
|--|-------------|
| Caffeine<br>Clozapine<br>Imipramine and some other tertiary amine TCAs (N-demethylation)<br>Maprotiline<br>Phenacetin<br>Propranolol<br>R-warfarin<br>Theophylline | Fluvoxamine |

TCAs: Tricyclic antidepressants

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Substrate und Inhibitoren des CYP2D6

| Substrates   | Inhibitors  |
|--|---|
| <b>Analgesics</b><br>Codeine<br>Dihydrocodeine<br>Hydrocodone<br>Oxycodone<br><b>Antidepressants</b><br>Clomipramine<br>Desipramine<br>Imipramine<br>Maprotiline<br>Nortriptyline<br>Paroxetine<br>Venlafaxine<br>(O-demethylation)<br><b>Antipsychotics</b><br>Chlorpromazine<br>Haloperidol<br>Thioridazine<br>Perphenazine<br>Reduced haloperidol | <b>Cardiovascular drugs</b><br>Captopril<br>Flecainide<br>Labetalol<br>Metoprolol<br>Mexiletine<br>Papaverine<br>Penbutolol<br>Propafenone<br>Propranolol<br>Timolol<br>Yohimbine<br><b>Miscellaneous</b><br>Amphetamine<br>Dextromethorphan<br>(O-demethylation)<br>Diphenhydramine<br>Ondansetron<br><b>Quinidine</b><br>Paroxetine<br>Fluoxetine |

---

---

---

---

---

---

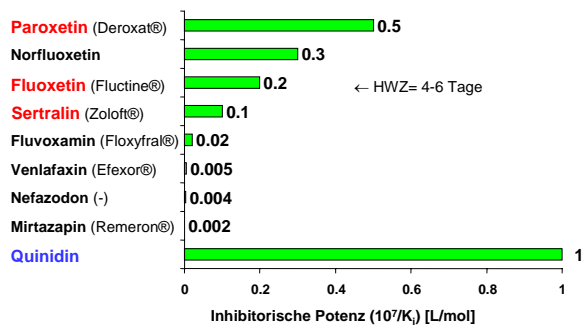
---

---

---

---

### In-vitro Inhibition des CYP2D6 durch ADs



Mayo Clin Proc 1997;72:835-847

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Interaktionswahrscheinlichkeit von ADs und anderen Medikamenten

| Relative likelihood | Antidepressant  |
|---------------------|---|
| Most                | Fluvoxamine (Floxyfral®)<br>Fluoxetine (Fluctine®)<br>Paroxetine (Deroxat®)<br>Nefazodone (-) |
| Less                | Sertraline (Zoloft®)  |
| Least               | Mirtazapine * (Remeron®)<br>Venlafaxine (Efexor®)   |

\* On the basis of in vitro data on cytochrome P-450 enzymes (CYP) 1A2, CYP2D6, and CYP3A4 isoforms.

*Mayo Clin Proc 1997;72:835-847*

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### CYP3A4 (Substrate)

**Makrolid-Antibiotika:**

Clarithromycin  
Erythromycin

**Benzodiazepine:**

Diazepam  
Midazolam

**Immun-Modulatoren:**

Cyclosporin  
Tacrolimus (FK506)

**HIV Protease Inhibitoren**

Indinavir, Nelfinavir  
Ritonavir, Saquinavir

**Prokinetika:**

Cisaprid

**Antihistaminika:**

1. Generation

**Calciumantagonisten:**

Diltiazem, Nifedipin, Verapamil

**HMG CoA Reductase Inhibitoren:**

Atorvastatin, Cerivastatin  
Simvastatin

NICHT Pravastatin  
NICHT Fluvastatin

**Steroidhormone:**

Estradiol, Hydrocortison  
Progesteron, Testosteron

**Miscellaneous:**

Fentanyl  
Haloperidol  
Methadone  
Sildenafil  
Tamoxifen  
Taxol  
u.a.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Veränderung der Enzymaktivität

**CYP3A4 (Inhibitoren)**

- Ritonavir
  - Clarithromycin
  - Erythromycin
  - Ketoconazol
  - Itraconazol
  - Grapefruit-Saft
- ↓

**CYP3A4 (Induktoren)**

- Antiepileptika
  - Carbamazepin
  - Phenobarbital
  - Phenytoin
  - Rifampicin
  - Johanniskraut-Extrakt
- ↑

---

---

---

---

---

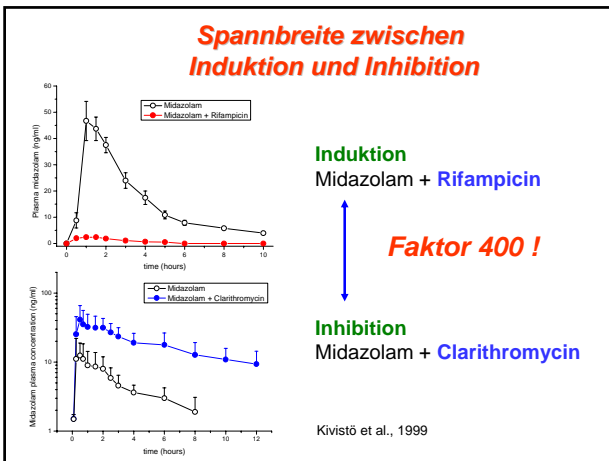
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

- Besonderheiten der Pharmakotherapie im Alter**
- Alte Patienten haben
- **Verminderte Organfunktionen**
    - Niere, Leber
      - Verminderte Medikamentenausscheidung/ -abbau
      - Erhöhte Blutkonzentrationen → vermehrte Toxizität
  - **Komorbidität**
    - Polypharmazie
    - **Interaktionen**
      - Pharmakokinetische (Blutspiegel)
      - Pharmakodynamische (Effekte)
  - **Veränderte Effekte**
    - Erhöhte Empfindlichkeit (Effekte, Nebenwirkungen)
    - Paradoxe Effekte (z.B. Benzodiazepine)

---

---

---

---

---

---

---

---

**Herr J.B. 83 jährig Altersheim**

- Art. Hypertonie anamnestisch, gel. orthostatische Probleme, rez.
- Stürze, Eintritt ins Altersheim 2006
- Früher manisch depressive Phasen Lithiumtherapie
- Koronare Herzkrankheit
- Prostatakarzinom seit 2004, St. nach Prostatektomie, Inkontinenz, Knochenmetastasen
- Gewichtsabnahme 10 kg im letzten Jahr
- Klagt über starke lähmende Müdigkeit

Therapie:  
LH RH Analogum (Zoladex®),  $\alpha$ 1-Blocker (Alfuzosin®), Oxazepam (Seresta®), Simvastatin

**33**

---

---

---

---

---

---

---

---

## Herr J.B. 83 jährig Altersheim

- Art. Hypertonie anamnestisch, gel. orthostatische Probleme, rez.
- Stürze, Eintritt ins Altersheim 2006
- Früher manisch depressive Phasen Lithiumtherapie
- Koronare Herzkrankheit
- Prostatakarzinom seit 2004, St. nach Prostatektomie, Inkontinenz, Knochenmetastasen
- Gewichtsabnahme 10 kg im letzten Jahr
- Klagt über starke lähmende Müdigkeit

Therapie:  
LH RH Analogum (Zoladex®),  $\alpha$ 1-Blocker (Alfuzosin®), Oxazepam (Seresta®), Simvastatin, Venlafaxin (Efexor®)

34

---

---

---

---

---

---

---

---

## Benzodiazepine und Stürze

- **Stürze** → **Schenkelhalsfrakturen**
  - 250'000 / Jahr (USA)
  - 30 % über 60 Jahre
  - 30% der > 75 Jährigen – Hospitalisationsgrund
  - 20-40 % medikamentös verursacht
    - Benzodiazepine
    - Antidepressiva
    - Diuretika, Betablocker, Calcium-Antagonisten
- v.a. in ersten 2 Wochen! - nimmt dann ab

35

---

---

---

---

---

---

---

---

## Delir-Inzidenz beim alten Patienten

- |                           |           |
|---------------------------|-----------|
| • medizinische Kliniken   | 13% - 20% |
| • neurologische Kliniken  | 30% - 40% |
| • psychiatrische Kliniken | 20% - 43% |
| • geriatrische Kliniken   | 25% - 60% |
| • orthopädische Kliniken  | 32% - 61% |
| • chirurgische Kliniken   | 15% - 79% |
| • ICU                     | 11% - 87% |
- am häufigsten > 60 J
  - häufigste Komplikationsrate (-70%), hospitalisierte Pat. > 65-J
  - 1/3 - 2/3 der Delirien werden nicht erkannt

36

---

---

---

---

---

---

---

---

## Antidepressiva und Delir

- Verlängerung der Hospitalisierung (8 Tage)
- Verstärkte funktionelle Einschränkung (3-fach höheres Risiko für Demenz)
- Erhöhte Morbidität
- Erhöhter Verlust an Selbständigkeit (Pflegeheim)
- Erhöhte Mortalität (6% - 18%)

37

---

---

---

---

---

---

---

---

## Ursachen des Delirs

**Imbalance** von Neurotransmittern, die

- **Kognition** (Perzeption, Aufmerksamkeit, Gedächtnis, Lernen, Denken, Sprachvermögen, Problemlösung)
  - **Verhalten** und
  - **Stimmung** beeinflussen
  
  - **Acetylcholin** ↓
  - **Dopamin** ↑
  - GABA, 5-HT
- } • Effekte verstärkt durch vorbestehende Demenz →  
• (altersabhängig) verminderte cholinerge Transmission

---

---

---

---

---

---

---

---

## Antidepressiva und Delir Risikofaktoren

- **Alter > 70**
- Pflegeheim
- Gebrechlichkeit
- Vorerkrankungen:
  - **Demenz (5-faches Risiko)**
  - **Depression**
  - Herzinsuffizienz
  - Epilepsie
  - Nieren- und Leberinsuffizienz
  - HIV-Infektion
- **Malnutrition**
- **Alkohol-Abusus**
- **Rauchen**
- **Gebrauch psychoaktiver Medikamente**
- **Polypharmazie**

Michaud et al, 2007

---

---

---

---

---

---

---

---

**(Anticholinerge) Medikamente als präzipitierende Faktoren für die Entwicklung eines Delirs beim alten Patienten**

• **Antidepressiva**

- trizyklische Antidepressiva (TCA)
  - kein TCA ohne anticholinerge Effekte !

Amitriptylin (*Trypizol®*) > Doxepin (*Sinquan®*) > Desipramin  
Clomipramin (*Anafranil®*) > Imipramin (*Tofranil®*) > Nortriptylin  
(*Nortilen®*)

> SSRI, (**ausser Fluoxetin !**)  
Venlafaxin

---

---

---

---

---

---

---

---

**Frau G.D. 70- jährig**

- Über 30-jährige Anamnese depressiver Störung
- Unter 10 mg/d Citalopram (Seropram®) symptomlos
- Drei Tage nach einer abdominalen Operation bekam sie 50 mg/d Tramadol (Tramal®) zur postoperativen Schmerzbehandlung
- Sie entwickelte Tremor, Unruhe, Fieber, Konfusion und visuelle Halluzinationen
- Nach einem Jahr, dieselben Symptome nach nochmaliger Gabe 20 mg/d Tramadol nach einer Hernien-Operation.

41

---

---

---

---

---

---

---

---

**Serotonin-Syndrom**

**Symptome:**

- Fieber
- Neuromuskuläre Symptome
  - Hyperrigidität
  - Hyperreflexie
  - Myoklonien
  - Tremor
- psychopathologische Symptome
  - Delirium-ähnliche Symptome:
  - Desorientierung
  - Verwirrtheit
  - Agitation
  - Euphorie

42

---

---

---

---

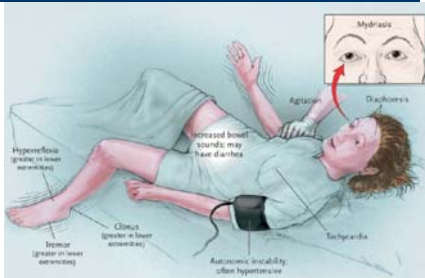
---

---

---

---

## Serotonin-Syndrom - 2



Boyer & Shannon, N Engl J Med 2005; 352:1112-1120

43

---

---

---

---

---

---

---

---

## Serotonin-Syndrom - 3

Seltene UAW nach **Kombination** von Medikamenten mit **serotinerger Wirkkomponente**

- **Antidepressiva**
  - SSRI, TCA, MAO-Hemmer, Lithium, Venlafaxin ...
- **5-HT Agonisten**
  - Tryptophan
- **Suchtstoffe**
  - Cocain, Amphetamine
- **Andere**
  - Dextromethorphan, Tramadol, Pethidin, Linezolid, Sibutramin etc.

**Potentiell lebensbedrohlich:**

- Beginn **innerhalb 24h** nach Gabe
  - 50% **innerhalb ersten 2h**
  - 75% **innerhalb ersten 24h**

44

---

---

---

---

---

---

---

---

## Therapie im Alter - 1

- Möglichst nur für alte Patienten gut dokumentierte Medikamente verwenden
- Keine Antidepressiva mit **anticholinerg** Wirkung
- Einschleichende Dosierung : **Start low - go slow !**
- einfaches Dosiskonzept
- Häufige Vorstellungstermine
- Koordination, wenn verschiedene Kollegen behandeln

45

---

---

---

---

---

---

---

---

## Therapie im Alter - 2

- Möglichst wenig gleichzeitige Medikamente
- Möglichst keine Interaktionen
  - Möglichst nur Phase II Metabolismus
- Einbindung von Familienangehörigen

46

---

---

---

---

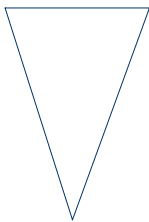
---

---

---

---

## Wahrscheinlichkeit von Medikamenteninteraktionen für neue Antidepressiva via Cytochom P450 Enzyme



- Floxyfral®
- Fluoxetin®
- Paroxetin®
- Zoloft®
- Citalopram®, CipraleX®
- Wellbutrin® XR
- Remeron®, Efexor®,

47

---

---

---

---

---

---

---

---

## Zur Diskussion: Vorschläge Antidepressiva bei speziellen somatischen Problemen - 1

|                      |   |
|----------------------|---|
| Orthostat. Hypotonie | SSRI, Venlafaxin (Efexor®), Moclobemid (Aurix®)   |
| Hypertonie           | SSRI, Mirtazapin (Remeron®), Trazodon (Trittico®) |
| Herzkrankheit        | SSRI, Remeron, Aurix, Trittico                    |
| Extrapyr.Symptome    | Remeron, Reboxetin (Edronax®) ?                   |
| Epilepsie            | Aurix, Citalopram, Sertralin                      |
| Gewichtszunahme      | SSRI, Efexor, Aurix, Edronax?, Trittico           |
| Schlafstörung        | Remeron, Trittico                                 |

48

---

---

---

---

---

---

---

---

**Zur Diskussion:  
Vorschläge Antidepressiva bei  
speziellen somatischen Problemen - 2**

|                      |   |
|----------------------|---|
| Sexuelle Dysfunktion | Remeron, Tolvon, Aurorix, Trittico  |
| Suizidalität         | Neuere Antidepressiv, Aurorix, (Keine TZA)  |
| Schmerz              | TCA (Cave im Alter), Efexor, Remeron,<br>Edronax?<br>Kombination mit Antikonvulsiva, Neuroleptika |
| Ängstlich agitiert   | Remeron, Trittico   |
| Gehemmt, antriebslos | SSRI, SNRI?, Bupropion (Wellbutrin®)?   |
| Kognitive Störung    | SSRI, SNRI ?  |

49

---

---

---

---

---

---

---

---