

Depressionsbehandlung im Alter

Duloxetine: eine Therapieoption bei älteren Patienten

Die Behandlung von Depressionen im Alter ist eine besondere Herausforderung. Psychische und somatische Begleiterkrankungen und Polypharmazie stellen hohe Anforderungen an die Auswahl eines ebenso effektiven wie gut verträglichen Antidepressivums. Mit dem selektiven Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI) Duloxetine (Cymbalta®) kann nicht nur eine Depression verbessert werden, sondern auch eine generalisierte Angststörung und somatische Begleitbeschwerden. Auch in Bezug auf die Kognition, die Fähigkeiten des täglichen Lebens und die Lebensqualität können ältere Patienten mit Depression von der relativ gut verträglichen Substanz profitieren.

Die Depression gehört zu den häufigsten psychischen Erkrankungen im höheren Lebensalter [1]. Die Prävalenzraten in der Literatur variieren zwischen 0,4 und 35 %, wobei die durchschnittliche Prävalenz von klinisch relevanten depressiven Syndromen bei 13,5 % liegt [2]. Bei Patienten mit körperlichen Krankheiten und Behinderungen ist die Häufigkeit von Depression erhöht [1]. Frauen sowie ältere Menschen, die in schwierigen sozioökonomischen Verhältnissen leben, sind besonders häufig betroffen [2]. Bei älteren Heimbewohnern reicht die Prävalenz bis zu 40 % [3].

Es muss allerdings davon ausgegangen werden, dass eine Depression im Alter oftmals nicht erkannt wird, weil sich die Symptome von denen einer Depression im jüngeren Lebensalter unterscheiden können. Besondere Schwierigkeiten der diagnostischen Erfassung der Depression im Alter ergeben sich aus der Häufung körperlicher bzw. vegetativer Beschwerden wie z. B. Kopfschmerzen, Gliederschmerzen, Schlafstörungen oder Atemnot. Neben der Veränderung der Stimmung sind Altersdepressionen vielfach durch kognitive Symptome (z. B. Konzentrations- und Merkfähigkeitsstörungen) charakterisiert [4]. Im Gegensatz zur Demenz sind die Gedächtnislücken bei der Altersdepression weniger umfassend und die Orientierung ist ungestört [5].

Zu beachten gilt, dass körperliche Erkrankungen häufig mit einer hohen Rate

an depressiver Komorbidität einhergehen (z. B. Diabetes mellitus bis zu 50 %, Morbus Parkinson bis zu 40 % oder Herzinsuffizienz bis zu 40 %).

Ein zentrales Problem der Altersdepression besteht im hohen Suizidrisiko. So erreicht die Suizidrate im Alter einen Gipfel, der die mittlere Altersgruppe um das Zwei- bis Vierfache übertrifft [4].

Pharmakologische Besonderheiten im Alter

Bei der Behandlung geriatrischer Patienten sind diverse pharmakologische Aspekte zu berücksichtigen. Die alterstypischen physiologischen Organveränderungen können erhebliche Konsequenzen für die Verstoffwechslung von Arzneimitteln haben. Mit der Abnahme der Nieren- und Leberfunktion wird die Elimination vorwiegend renal ausgedehnter Substanzen verzögert und ihre Plasmahalbwertszeit somit verlängert. Dadurch besteht ein erhöhtes Risiko für eine Wirkstoffakkumulation. Da der Körperfettanteil im Alter steigt und der Muskelanteil sinkt, verändert sich auch die Verteilung der Substanzen in den entsprechenden Kompartimenten. Resorption und Bioverfügbarkeit sind im Alter dagegen kaum verändert [6].

Das wichtigste Prinzip der Pharmakotherapie im Alter lautet daher »start low, go slow«: Um Nebenwirkungen und Unverträglichkeiten zu vermeiden,

sollte die Therapie mit einer niedrigeren Dosis begonnen und abhängig von der Wirkung und Verträglichkeit in kleinen Schritten erhöht werden [6]. Ein besonderes Augenmerk sollte auf die Arzneimittelwechselwirkungen gerichtet werden. Studiendaten weisen darauf hin, dass > 70-Jährige in Deutschland durchschnittlich 3,7 verschiedene verschreibungspflichtige Medikamente einnehmen; hinzu kommen weitere 1,4 freiverkäufliche Präparate [7]. Jeder Vierte erhält sogar ≥ 5 verschiedene Medikamente und erfüllt damit das Kriterium für Polypharmazie [7]. Das Risiko für Interaktionen lässt sich minimieren, indem die Zahl der verordneten Medikamente möglichst klein gehalten wird.

Auch pharmakodynamische Veränderungen können die Sicherheit und Wirksamkeit einer Pharmakotherapie im Alter beeinträchtigen. Die altersbedingte Abnahme der Neuronen- und Rezeptordichte sowie der Neurotransmittersynthese kann die Wirksamkeit der Medikamente verändern und das Nebenwirkungsrisiko erhöhen. Im serotonergen System führen die altersbedingten Veränderungen zu einer erhöhten Disposition für Agitation, Inappetenz, Dyspepsie und sexuelle Dysfunktion. Das cholinerge System älterer Menschen wird empfindlicher für zentrale und periphere anticholinerge Symptome wie Glaukom, Harnverhalt, Delir oder Verwirrtheit [8].

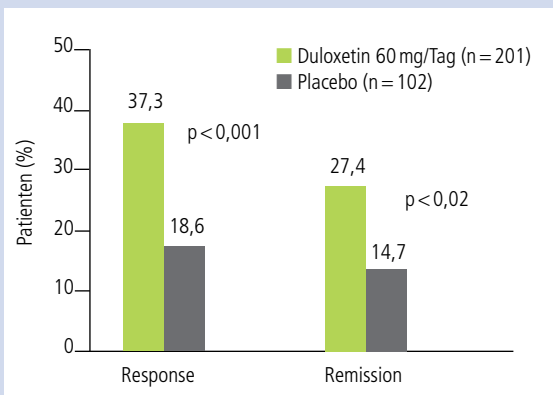


Abb. 1: Response- und Remissionsraten unter Duloxetin (60 mg/Tag) bei älteren Patienten (nach [12]).

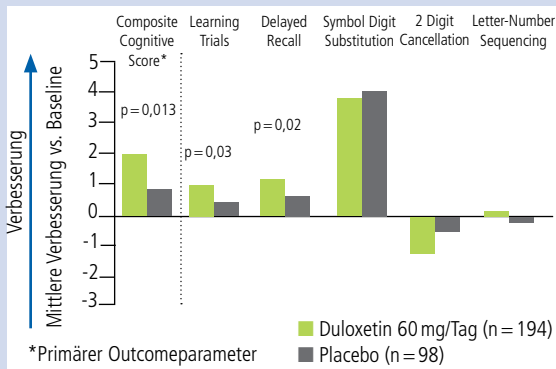


Abb. 2: Verbesserung der Kognition bei älteren Patienten unter Duloxetin (60 mg/Tag) (nach [12]). (Die Patientenzahlen beziehen sich nur auf den Composite Cog. Score.)

Hohe Anforderungen an ein Antidepressivum

Aufgrund der häufigen Komorbidität einerseits und der pharmakologischen Besonderheiten älterer Patienten andererseits kann nicht jedes Antidepressivum eingesetzt werden.

Eine Metaanalyse von zehn Studien mit insgesamt über 4.000 älteren Patienten (≥60 Jahren) mit Depression untersuchte die Wirksamkeit von Antidepressiva der zweiten Generation. Die gepoolte Response-Rate lag bei 44,4% im Vergleich zu 34,7% in den Placebo-Armen. Allerdings stießen die Autoren bei ihrer Datenanalyse auf erhebliche Unterschiede zwischen den verschiedenen Wirkstoffen. Die höchste Wahrscheinlichkeit für das Erreichen von Response hatten Patienten, die mit Duloxetin behandelt worden waren (Odds Ratio 2,39 gegenüber 1,40 in der Gesamtgruppe) [9].

Idealerweise sollte ein für Ältere geeignetes Antidepressivum zusätzlich zur Stimmung auch die kognitiven Funktionen und somatischen Symptome der Depression verbessern und darüber hinaus gut verträglich sein.

Duloxetin: auch im Alter effektiv und gut verträglich

Da ein Ungleichgewicht im serotonergen und/oder noradrenergen System zu kognitiven Defiziten beitragen kann [10, 11], war es für Raskin et al. von besonderem Interesse, die Wirkung und Verträglichkeit des SSNRI Duloxetin bei älteren Patienten mit Depression zu untersuchen [12]. In der randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie wurden insgesamt 311 Patienten in einem medianen Alter von 72 Jahren (65–90 Jahre) über acht Wochen mit Duloxetin (60 mg/Tag) oder Placebo behandelt. Der primäre Endpunkt war ein kombinierter Kognitions-Score, der mittels vier verschiedener Tests ermittelt wurde. Sekundäre Endpunkte beinhalteten die geriatrische Depressionsskala, HAMD-17 (Hamilton Depression Rating Scale), die VAS (Visual Analogue Scale) für die Schmerz-Messung und der klinische Gesamteindruck (CGI).

Duloxetin führte im Vergleich zu Placebo zu einer signifikant stärkeren Verbesserung der depressiven Symptomatik sowohl im HAMD-17-Gesamtwert (-6,49 vs. -3,72; $p < 0,001$) als auch in der geriatrischen Depressionsskala (-4,07 vs. -1,34; $p < 0,001$) [12]. Die Response- und Remissionsraten waren etwa doppelt so hoch wie unter Placebo (Abb. 1). Mehr als jeder dritte der älteren Patienten erreichte eine Response und mehr als jeder vierte eine Remission. Die Kognition wurde unter der Therapie mit Duloxetin signifikant gegenüber Placebo verbessert (Abb. 2), was zu 90,9% ein direkter Effekt ($p = 0,03$) war und zu 9,1% ein indirekter Effekt, bedingt durch die Verbesserung der Depression. Außerdem führte die Behandlung mit Duloxetin zu einer Linderung der Schmerzsymptomatik. Die Rate der Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen war unter Duloxetin und Placebo ähnlich (9,7 vs. 8,7%). In der Placebogruppe brachen allerdings mehr Patienten die Behandlung wegen mangelnder Wirksamkeit ab (9,6 vs. 2,9%; $p < 0,03$) [12].

Depression, Angst, Schmerzen – eine häufige Trias im Alter

Mit einer geschätzten Prävalenz von 10,2% sind Angststörungen bei älteren Menschen weit verbreitet, wobei die generalisierte Angststörung (GAD) die häufigste Angsterkrankung im Alter ist (7,3%) [13].

Ähnlich wie die Depression kann auch die GAD die Lebensqualität und die Funktionalität im Alltagsleben der Patienten beeinträchtigen. Psychische und somatische Komorbidität einschließlich körperlich-schmerzhafter Beschwerden sind bei GAD-Patienten weit verbreitet. Sehr häufig stellen sich GAD-Patienten jedoch nicht wegen der Angstsymptome beim Hausarzt vor, sondern wegen einer komplexen somatischen Begleitsymptomatik. Knapp die Hälfte der GAD-Patienten (48%) sucht den Arzt wegen somatischer Beschwerden auf, 35% wegen Schmerzen und 33% wegen Schlafstörungen [14]. Im Zusammenhang mit Depression und/oder Schmerzen können sich die jeweiligen Symptome wechselseitig verstärken.

Die drei Symptomkomplexe Depression, Angst und Schmerzen sind phänomenologisch und pathogenetisch eng verknüpft [15]. Das zeigt sich u. a. daran, dass die Prävalenz von Schmerzen bei Patienten mit Angst- und depressiven Störungen erhöht ist [15]. Angst und Depression sind Prädiktoren für die Entwicklung chronischer Schmerzen; gleichzeitig sind chronische Schmerzen aber auch ein Prädiktor für das Auftreten von Angst und Depression [16]. Duloxetin kann neben seiner antidepressiven Wirkung auch bei der GAD durch eine direkte Wirkung auf die psychischen Symptome und eine gleichzeitige direkte Wirkung auf die somatischen Symptome eine gute Therapieoption darstellen. In klinischen Studien reduzierte Duloxetin (60 bis 120 mg/Tag) sowohl die psychische Symptomatik der GAD als auch die somatischen Symptome signifikant gegenüber Placebo ($p = 0,017$ und $p \leq 0,001$) bei generell guter Verträglichkeit [17].

Eine häufige Ursache für Schmerzen im Alter ist die schmerzhaft diabetische Polyneuropathie (DPNP). Die diabetische Polyneuropathie ist die häufigste Neuropathie in den westlichen Industriestaaten [18]. Die DPNP kann negative Auswirkungen auf die Alltagsfunktionalität, die Stimmung, die körperliche Aktivität und das Allgemeinbefinden der Patienten haben. Wie die Ergebnisse einer Kohortenstudie aus Deutschland

zeigen, entwickeln 72,1 % der Patienten mit DPNP eine Depression und 8,6 % eine GAD. Zudem leiden 72,2 % unter Schlafstörungen und 46,5 % unter Tagesmüdigkeit. Jeder vierte Patient berichtete über eine störende Taubheit, ausgeprägte brennende Schmerzen und Dysästhesien in den Beinen [19]. Für die symptomatische Behandlung der DPNP wird Duloxetin aufgrund seiner positiven Wirkung auf Schmerzen, Lebensqualität und Aktivitäten als ein Mittel der ersten Wahl empfohlen [20, 21]. Die Wirkung des SSNRI auf diese oft eng miteinander verknüpften Krankheitsbilder – Depression, GAD und DPNP – wird mit der Wiederherstellung der Balance von Serotonin und Noradrenalin im ZNS und im Rückenmark in Verbindung gebracht.

Mit Duloxetin verschiedene Probleme im Alter angehen

Zusätzlich zu seiner antidepressiven, anxiolytischen und analgetischen Wirkung verbessert der SSNRI auch die serotonerge und noradrenerge Kontrolle der Miktion und erhöht so die Verschlusskraft des Harnröhrenschließmuskels. Daher kann auch die Belastungsinkontinenz, ein häufiges Problem bei älteren Frauen, mit Duloxetin (Yentreve®, 40–80 mg/Tag) gut therapiert werden.

Ein gerade für die Behandlung geriatrischer Patienten relevanter Aspekt ist das günstige Verträglichkeitsprofil von Duloxetin. Das gilt auch für Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen. In der Regel verursacht Duloxetin keine Gewichtszunahme und ist QTc-neutral [22]. Bei Patienten mit bekanntem Bluthochdruck oder anderen Herzerkrankungen sollte der Blutdruck insbesondere während des ersten Behandlungsmonats angemessen kontrolliert werden [22]. Im Hinblick auf die häufige Polypharmazie im Alter ist das Interaktionspotential kalkulierbar. Vorsicht ist geboten, wenn Duloxetin zusammen mit Arzneimitteln angewendet wird, die vorwiegend über CYP2D6 metabolisiert werden (z. B. Risperidon und TZA wie Nortriptylin, Amitriptylin und Imipramin), insbesondere, wenn diese eine geringe therapeutische Breite aufweisen (wie z. B. Flecainid, Propafenon und Metoprolol). Weiterhin darf die Substanz nicht gleichzeitig mit potenten Inhibitoren von CYP1A2, wie Ciprofloxacin, Enoxacin oder Fluvoxamin, angewendet werden [22].

Duloxetin und seine Wirkung auf Serotonin (5-HT) und Noradrenalin (NA) im menschlichen Organismus

Duloxetin ist ein selektiver Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI) und für folgende Indikationen zugelassen:

- Dosierung [22]*: 60–120 mg/Tag
 - depressive Erkrankungen
 - generalisierte Angststörung
 - Schmerzen bei diabetischer Polyneuropathie
- Dosierung: 40–80 mg/Tag
 - Frauen mit mittelschwerer bis schwerer Belastungsinkontinenz

Depression/Schmerzempfinden/generalisierte Angststörung (GAD)

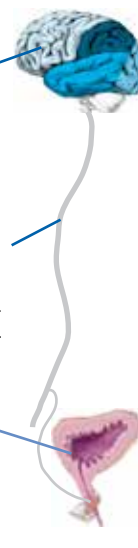
Fehlregulationen von 5-HT und NA hängen eng mit Depression und Angsterkrankungen [23] zusammen.

Schmerzen bei diabetischer Polyneuropathie

5-HT und NA modulieren in absteigenden Schmerzbahnen das Schmerzempfinden.

Neuro-Urologie

5-HT und NA spielen eine wichtige Rolle bei der physiologischen Funktion der unteren Harnwege.



Fazit für die Praxis

Depressionen, Angststörungen und Schmerzen sind insbesondere bei älteren Menschen weit verbreitet. Ihr gemeinsames Auftreten geht mit einer geringeren Lebensqualität, stärkeren Einschränkungen im Alltag und einem ungünstigen Verlauf einher. Mit Duloxetin steht ein effektiver und gut verträglicher Wirkstoff mit breiter Indikation zur Verfügung. Neben seinen günstigen Effekten bei Depression, GAD, DPNP und weiblicher Belastungsinkontinenz kann der SSNRI auch die kognitive Funktion älterer depressiver Patienten verbessern.

Literatur

1. www.buendnis-depression.de/depression/im-alter.php
2. Beekman AT et al. Br J Psychiatry 1999; 174: 307–311.
3. Weyerer S. Int Psychogeriatr 1995; 7: 479–493.
4. Hell D, Böker H. Schweiz Med Forum 2005; 5: 1147–1153.
5. Hatzinger M. Schweizer Archiv Neurol Psychiatrie 2011; 162: 179–189.
6. Förstl H et al. Kap. 17 »Psychopharmaka in Geriatrie und Gerontopsychiatrie«, S. 521, in: Grundlagen der Neuropsychopharmakologie. Ein Therapiehandbuch. Hrsg. Riederer PF und Laux, G. Springer Verlag Wien, New York 2010.
7. Junius-Walker U et al. Fam Pract 2007; 24: 14–19.
8. Benkert O, Hippus H. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg 2003, 4. überarbeitete Auflage; S. 503–504.
9. Nelson JC et al. Am J Geriatr Psychiatry 2008, 16: 558–567.
10. Schmitt JA et al. Curr Pharm Des 2006; 12 (20): 2473–2486.
11. Ressler KJ, Nemeroff CB. CNS Spectr 2001; 6: 663–666, 670.

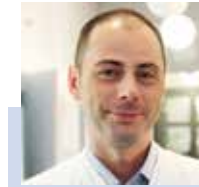
12. Raskin J et al. Am J Psychiatry 2007; 164: 900–909.
13. Beekman AT et al. Int J Geriatr Psychiatry 1998; 13: 717–726.
14. Wittchen HU et al. J Clin Psychiatry 2002; 63 (Suppl 8): 24–34.
15. Beesdo K et al. Soc Psychiatry Epidemiol 2010; 45: 89–104.
16. Gureje O. Pain 2001; 92: 195–200.
17. Russell JM et al. Depress Anxiety 2008; 25: E1–E11.
18. Hilz MJ et al. Fortschr Neurol Psychiatr 2000; 68: 278–288.
19. Baron R et al. Pain 2009; 146: 34–40.
20. Attal N et al. Europ J Neurology 2010; 17: 1113–1123.
21. http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_neuro/pdf/nvl-t2d-neuro-lang.pdf.
22. Fachinformation Cymbalta®, Dezember 2012. *Für ältere Patienten wird keine Dosisanpassung allein wegen ihres Alters empfohlen. Die Behandlung von älteren Patienten sollte jedoch – wie bei jeder medikamentösen Behandlung – mit Vorsicht erfolgen, insbesondere bei einer täglichen Dosierung von 120 mg Cymbalta® bei depressiven Erkrankungen, da hierfür begrenzte Daten vorliegen.
23. Broocks A et al. Kap. »Pathogenetische Bedeutung von Neurotransmitterstörungen«, S. 38–40, in: Angst und Panikerkrankungen. Bandelow B. Uni-Med Verlag, Bremen 2006.

Impressum

Newsletter »Pharma aktuell«
Berichterstattung: Abdol Ameri
Redaktion und Produktion:
Hippocampus Verlag, Bad Honnef
Mit freundlicher Unterstützung der
Lilly Deutschland GmbH
Werner-Reimers-Straße 2-4
61352 Bad Homburg
DECYM00812

Interview mit Prof. Dr. Torsten Kratz, Berlin

Was bei der Therapie älterer depressiver Patienten zu beachten ist



Prof. Dr. Kratz,
Berlin

Welchen Herausforderungen müssen Sie sich als Oberarzt einer psychiatrischen Klinik im Rahmen der Therapie geriatrischer depressiver Patienten stellen?

Kratz: Die entscheidende Herausforderung ist die Multimorbidität. Körperliche Begleiterkrankungen können die Entwicklung einer Depression begünstigen. Andererseits stellt die Depression aber auch einen erheblichen Risikofaktor für die Entstehung oder Verschlechterung körperlicher Erkrankungen dar. Zudem birgt die Multimorbidität und die damit oft verbundene Polypharmazie im Alter wiederum ein hohes Risiko für Arzneimittelinteraktionen. Ein weiteres Problem besteht darin, dass gerade ältere Menschen mit Depression häufig ein sehr somatisches Krankheitsverständnis haben. Das kann zur Folge haben, dass sie den Hausarzt primär wegen der körperlichen Beschwerden, wie Unruhe, Herzrasen, Schlafstörungen oder Schmerzen, konsultieren. Wird dort die zugrundeliegende Depression nicht ausreichend gut erkannt, könnte eine unzureichende Behandlung der Depression – in manchen Fällen auch mit Benzodiazepinen, die dann wiederum die Depression verstärken und zu Abhängigkeit führen könnten – die Folge sein.

Welche Besonderheiten müssen bei der Behandlung älterer Patienten und bei der Verordnung von Antidepressiva beachtet werden?

Kratz: Vor dem Hintergrund der verschiedenen internistischen Medikamente, die ältere Patienten in der Regel einnehmen, hat die Auswahl eines interaktionsfreien bzw. möglichst interaktionsarmen Antidepressivums höchste Priorität. Generell soll-

te man im Alter trizyklische Antidepressiva meiden. Sie haben ein hohes Interaktionspotential und sowohl kognitive als auch kardiotoxische Nebenwirkungen.

Welche Rolle spielen neben den depressiven Symptomen die somatischen Beschwerden bei geriatrischen Patienten, und inwiefern hängt beides miteinander zusammen?

Kratz: Somatische Symptome spielen bei geriatrischen Patienten mit Depression eine sehr große Rolle, und zwar aus vielerlei Sicht. Die Patienten suchen oft nicht wegen der Depression, sondern wegen der somatischen Beschwerden – die häufig im Rahmen der Depression Älterer auftreten – ärztliche Hilfe, und oft sind sie Monate von einem Arzt zum anderen unterwegs. Die Problematik wird noch dadurch verstärkt, dass sich Depression und somatische Beschwerden im Sinne eines Circulus vitiosus gegenseitig verstärken können. Das gilt insbesondere für Schmerzen. Patienten mit einer Depression entwickeln eine erhöhte Empfindlichkeit für Schmerz. Die stärkere Schmerzempfindlichkeit führt dazu, dass der Patient noch körperbezogener wird und sich die pessimistischen Gedanken noch intensivieren. Hinzu kommt, dass manche im Alter häufig auftretenden Erkrankungen, wie z. B. Diabetes mellitus, per se mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Depression assoziiert sind.

Welche Therapiemöglichkeiten halten Sie für geeignet, um zusätzlich zu den psychischen und somatischen Symptomen der Depression auch die kognitive Funktion zu verbessern?

Kratz: Man sollte Antidepressiva mit anticholinergen Nebenwirkungen möglichst

meiden, da sie die Kognition beeinträchtigen können. Demgegenüber können selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer und manche SSRIs auch für die Behandlung gerontopsychiatrischer Patienten mit Depression eingesetzt werden. Bei der Auswahl sind natürlich die jeweils möglichen Nebenwirkungen stärker zu berücksichtigen als bei jüngeren Depressiven. In diesem Zusammenhang muss man besonders an die häufigen Begleiterkrankungen bei älteren Patienten denken, wie Diabetes, Bluthochdruck und andere Herz-Kreislauf-Erkrankungen, und damit ein für die jeweilige Konstellation der vorliegenden Erkrankungen geeignetes Antidepressivum auswählen. Daneben gilt es unterschiedliche nicht-medikamentöse Therapieverfahren einzusetzen, mit denen sich die depressiven Kernsymptome, aber auch kognitive Symptome wie Merkfähigkeit, Konzentration und Aufmerksamkeit verbessern lassen. Ein besonderes Augenmerk sollte dabei auf der Verbesserung der Aktivitäten des täglichen Lebens liegen. Sehr hilfreich sind hier die kognitive Verhaltenstherapie (z. B. auch im gruppentherapeutischen Setting), die Psychoedukation, die Lichttherapie, verschiedene Entspannungsverfahren, die Angehörigenarbeit, das Training der sozialen Fertigkeiten und die kognitive Aktivierung.

Prof. Dr. med. Torsten Kratz
Oberarzt Gerontopsychiatrie
Abteilung für Psychiatrie, Psychotherapie und
Psychosomatik
Ev. Krankenhaus Königin Elisabeth Herzberge
gGmbH
Herzbergstraße 79
10365 Berlin