

Antidepressive Pharmakotherapie im Alter – was ist evidenzbasiert

Michael A. Rapp, Berlin

Im Vergleich zur Datenlage bei jüngeren Erwachsenen liegen für die antidepressive Pharmakotherapie im Alter wenige Studien vor. Anhand von Konsensusleitlinien, systematischen evidenzbasierten Übersichtsarbeiten und neueren Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit antidepressiver Pharmakotherapie im Alter wird hier die Evidenzbasis für die Pharmakotherapie depressiver Erkrankungen im Alter dargestellt. Weiterhin wird analog zu bekannten Therapiealgorithmen für jüngere Erwachsene ein Therapiealgorithmus für die spezifische Pharmakotherapie der Depressionen im höheren Lebensalter entwickelt und vorgestellt. Die Ergebnisse werden kritisch diskutiert.

Schlüsselwörter: Depression, Pharmakotherapie, Evidenzbasis, Therapiealgorithmen, Alter

Psychopharmakotherapie 2010;17:69–75.

Bei etwa 25 bis 30% der über 60-Jährigen liegen psychische Störungen im weitesten Sinne vor [22]. Die Prävalenz der majoren Depression wird bei etwa 5% vermutet; weit häufiger kommen subdiagnostische depressive Symptome vor [22]. Letztere zeigen jedoch signifikante Einflüsse auf die Alltagsfähigkeiten, können das Risiko für Gedächtnisstörungen erhöhen und sind mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert [33, 34].

Angst berichtet eine Punktprävalenz für depressive Episoden jenseits des 65. Lebensjahrs von etwa 2%, für leichtere und sekundäre depressive Störungen von 5% bis 15% [4]. Neben mittelschweren und schweren Depressionen spielen also im hohen Alter insbesondere leichtere und altersspezifische Unterformen der Depression eine wichtige Rolle. So nimmt mit dem Alter die Variabilität des Erscheinungsbilds, nicht aber die Prävalenz beziehungsweise die Häufigkeit von Depressionen zu [24, 34]. Die Abgrenzung depressiver Störungen mit Beginn im jungen Erwachsenenalter und Erstmanifestationen im höheren Lebensalter [34] kann insbesondere im Hinblick auf eine vermehrte kardiovaskuläre Komorbidität bei Erstmanifestationen im höheren Lebensalter von Bedeutung sein; therapeutische Konse-

quenzen ergeben sich hier aber nur im Hinblick auf das Nebenwirkungsprofil der antidepressiven Medikation sowie eine zu bedenkende ungünstigere Prognose bei Vorliegen zerebrovaskulärer Läsionen [43]. Differenzialdiagnostisch sind hier auch depressive Störungen in der Prodromalphase einer neurodegenerativen Erkrankung abzugrenzen [35], wobei hier neben neuropsychologischen und bildgebenden Verfahren liquorchemische Untersuchungen hilfreich sein können [45]. Bei Depressionen im Alter ist neben kognitiven Störungen und funktionellen Einbußen vor allem auf die erhöhte Suizidgefahr, insbesondere für Männer, zu achten [13].

Mit den heute zur Verfügung stehenden kombinierten Therapieverfahren aus Pharmako-, Psycho- und Sozio-(Sozial-)therapie kann für die Mehrzahl der depressiven alten Patienten grundsätzlich ein günstiger Therapieverlauf erwartet werden. Im Vergleich zu jüngeren Erwachsenen liegen jedoch für die antidepressive Pharmakotherapie im Alter wenige Studien vor. Anhand systematischer evidenzbasierter Übersichtsarbeiten, Konsensusleitlinien und neuerer Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit antidepressiver Pharmakotherapie im Alter wird hier die Evidenzbasis für die Pharmakotherapie depressiver Erkrank-

kungen im Alter dargestellt. Weiterhin wird analog zu bekannten Therapiealgorithmen für jüngere Erwachsene ein Therapiealgorithmus für die spezifische Pharmakotherapie der Depressionen im höheren Lebensalter entwickelt und vorgestellt. Die Ergebnisse werden kritisch diskutiert.

Konsensusleitlinien

Für die Therapie der Altersdepression liegen spezifische Leitlinien bisher nur aus dem angloamerikanischen Raum vor [2, 49].

In der britischen Leitlinie des National Institute for Clinical Excellence (NICE) [49] wurden zunächst sämtliche Studien zur antidepressiven Pharmakotherapie, in denen mehr als 80% der Studienteilnehmer älter als 65 Jahre waren, aufgenommen. Insgesamt schlossen 15 Studien Teilnehmer ein, die mindestens 60 Jahre alt waren [3, 11, 12, 14–18, 20–23, 27, 28, 31–33, 41], davon waren zehn randomisierte, Plaze-

Dr. phil. Dr. med. Michael A. Rapp, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Charité Campus Mitte, Berlin und Gerontopsychiatrisches Zentrum, Psychiatrische Universitätsklinik der Charité im St. Hedwigs Krankenhaus, Große Hamburger Straße 5–11, 10115 Berlin, E-Mail: Michael.Rapp@charite.de

bo-kontrollierte Studien zu Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI), zwei zu Venlafaxin, je eine zu Mirtazapin, Phenelzin und Johanniskraut. Wirksamkeitsdaten waren von 1 083 Patienten und Verträglichkeitsdaten von 1 620 Patienten vorhanden. Die Studiendauer reichte von fünf bis acht Wochen. Alle eingeschlossenen Studien wurden zwischen 1984 und 2003 veröffentlicht. Es zeigte sich für alle Monotherapiestudien zusammen eine Wirksamkeit, die mit den Daten bei jüngeren Erwachsenen durchaus vergleichbar war, aber mit einer höheren Nebenwirkungsrate einhergehend [49].

In Vergleichsstudien ergaben sich keine Unterschiede in der Wirksamkeit zwischen Amitriptylin und Paroxetin, zwischen SSRI und allen anderen Antidepressiva, zwischen Venlafaxin und trizyklischen Antidepressiva (TZA), zwischen allen anderen Antidepressiva und TZA sowie zwischen Mirtazapin und Paroxetin. Es ergaben sich jedoch hier Hinweise, dass Mirtazapin gegenüber Paroxetin und TZA bei älteren Patienten, die früh im Verlauf über starke Nebenwirkungen klagen, auch in der Wirksamkeit überlegen ist [49]. Insgesamt ergab sich aber kein signifikanter Unterschied bezüglich der Wirksamkeit

und der Häufigkeit der aufgetretenen Nebenwirkungen zwischen den untersuchten Antidepressiva. Durch Augmentierung eines Antidepressivums mit Lithium wiesen ältere Patienten, die bereits mehrere erfolglose Therapieversuche hinter sich gebracht hatten, eine höhere Remissionsrate auf [26].

Die *NICE-Empfehlungen* (**Tab. 1**) [49] umfassen deshalb zunächst die antidepressive Monotherapie in einer altersangepassten Dosierung für mindestens sechs Wochen sowie bei einer teilweisen Remission in den ersten sechs Wochen eine Weiterbehandlung für weitere sechs Wochen. Insbesondere bei TZA wird die genaue Beobachtung von Nebenwirkungen empfohlen; für alle Antidepressiva wird die genaue Beachtung von Wechselwirkungen mit anderen Pharmaka gefordert. Bei zwei erfolglosen Therapieversuchen mit einer antidepressiven Monotherapie wird eine Augmentierung mit Lithium empfohlen. Depressionen bei Demenz sollten pharmakotherapeutisch genauso behandelt werden wie Depressionen bei anderen älteren Erwachsenen. Weitere Studien werden für alle Aspekte der antidepressiven Pharmakotherapie empfohlen, insbesondere in der Gruppe der über 80-Jährigen.

Tab. 1. Konsensusempfehlungen des National Institute for Clinical Excellence (NICE) [49]

| Leichte depressive Episode | | Mittelschwere und schwere depressive Episode | |
|--|------------|--|-----------------------------------|
| Pharmakotherapie nicht zwingend indiziert | SSRI | SSRI | Amitriptylin Andere TZA |
| | Mirtazapin | Venlafaxin | Mirtazapin |
| Bei Therapieversagen (sechs Wochen): Wechsel auf andere Substanzklasse | | | |
| Nach zwei erfolglosen Monotherapieversuchen: Lithium-Augmentierung | | | |

SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; TZA: trizyklische Antidepressiva
Fett und kursiv dargestellt sind Medikamente der ersten Wahl. Die NICE-Leitlinien empfehlen zunächst eine Monotherapie für mindestens sechs Wochen sowie deren Fortführung bei Teilremission für weitere sechs Wochen. Bei Therapieversagen wird der Wechsel auf eine andere Substanzklasse und erneut eine Monotherapie für sechs Wochen (bei Teilremission für weitere sechs Wochen) vorgeschlagen, und erst dann die Augmentierung mit Lithium [49].

Tab. 2. Konsensusempfehlungen der American Association for Geriatric Psychiatry [2]

| Leichte depressive Episode | | Mittelschwere und schwere depressive Episode | |
|----------------------------|------------|--|-------------------------|
| SSRI | Bupropion | SSRI | TZA |
| Venlafaxin | Mirtazapin | Venlafaxin | Mirtazapin Bupropion |

Fett und kursiv dargestellt sind Medikamente der ersten Wahl [2].

Die älteren *amerikanischen Konsensuleitlinien* [2], die nicht auf einer systematischen Übersichtsarbeit beruhen, kommen insgesamt zu einem vergleichbaren Ergebnis, differenzieren jedoch nach Depressionsschweregrad; auch werden TZA nicht als Initialtherapie bei leichter bis mittelschwerer depressiver Episode empfohlen und sind aufgrund des vermuteten ungünstigeren Nebenwirkungsprofils auch bei schwerer depressiver Episode nicht Medikamente der ersten Wahl. Eine Augmentierung mit Lithium wird hier allerdings nicht spezifisch empfohlen. Die Konsensusempfehlungen der American Association for Geriatric Psychiatry bezüglich antidepressiver Pharmakotherapie im Alter sind in **Tabelle 2** dargestellt [2].

Cochrane-Übersichten

Die Cochrane Database of Systematic Reviews [46] auf Grundlage der evidenzbasierten Medizin [8] stellt seit nunmehr 1995 systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen zur Verfügung [41]. Für den Bereich der antidepressiven Pharmakotherapie im Alter liegen derzeit drei Übersichtsarbeiten in der Cochrane-Datenbank vor [5, 30, 44].

Wilson und Kollegen [44] untersuchten die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit antidepressiven Medikamenten im höheren Lebensalter. Geeignete Studien wurden über die Cochrane Collaboration Depression, Anxiety and Neurosis Review Group (CCDAN) gesucht. Es fanden sich insgesamt 7 000 Studien zur Depressionsbehandlung im Verzeichnis, von denen 366 aufgrund ihres Designs, der Zielkrankung und der untersuchten Altersgruppe in die engere Auswahl kamen. Letztlich erfüllten aber nur 17 Studien die Qualitätskriterien, die in erster Linie auf Randomisierung, Plazebo-Kontrolle, objektivierte und standardisierte Zielkriterien sowie die systematische Erfassung der Sicherheit abzielten. Aus allen randomisierten, Plazebo-kontrollierten Studien zu Antidepressiva in der Behandlung älterer Patienten wur-

den sowohl dichotome Daten zur Remission als auch kontinuierliche Daten anhand gebräuchlicher Skalen wie der Hamilton-Depressionsskala (HAMD) und der Montgomery-Åsberg-Skala (MADRS) eingeschlossen. 17 Studien lieferten Daten zur Wirksamkeitsanalyse von 245 Patienten, die mit trizyklischen Antidepressiva (223 mit Placebo) behandelt wurden, 365 Patienten, die mit SSRI (372 mit Placebo) behandelt wurden, und 58 Patienten, die mit Monoaminoxidase-(MAO-)Hemmern (63 mit Placebo) behandelt wurden. Für eine Remission ergaben sich aus den Studien folgende Odds-Ratios (OR):

- TZA: OR = 3,13 (95%-Konfidenzintervall [95%-KI] 1,32–4,76)
- SSRI: OR = 1,97 (95%-KI 1,39–2,78)
- MAO-Hemmer: OR = 5,88 (95%-KI 2,56–14,29)

Es ergab sich somit kein statistisch bedeutsamer Unterschied in der Wirksamkeit zwischen SSRI und TZA, während MAO-Hemmer den SSRI, nicht aber den TZA überlegen waren [44].

In einer zweiten Studie, ebenfalls aus der Arbeitsgruppe um Wilson und Nightingale [30], ging es um die Frage, ob SSRI gegenüber TZA ein günstigeres Nebenwirkungsprofil, insbesondere hinsichtlich der Häufigkeit des Behandlungsabbruchs im Rahmen randomisierter, Placebo-kontrollierter Studien aufweisen. Eingeschlossen wurden hier alle randomisierten, kontrollierten Studien, die zwei oder mehrere Antidepressiva bei Patienten über 55 Jahren hinsichtlich einer Depressionsbehandlung miteinander verglichen. Anhand der Datenbank Cochrane Collaboration Depression, Anxiety and Neurosis Controlled Trials Register (CCDANCTR) wurden 163 Studien gefunden, von denen 32 den Qualitäts- und Zielkriterien entsprachen. TZA zeigten gegenüber SSRI eine höhere Nebenwirkungsrate (OR = 1,23; 95%-KI 1,05–1,43) und eine höhere Abbruchrate wegen Nebenwirkungen (OR = 1,36; 95%-KI 1,09–1,70). Die qualitative Analyse von Nebenwirkungen zeigte ein gering erhöhtes Risiko für gastrointestinale und

neuropsychiatrische Nebenwirkungen bei TZA [30].

Eine neuere Studie zur Wirksamkeit von Antidepressiva im niedergelassenen Bereich bestätigt die Ergebnisse der beiden beschriebenen systematischen Übersichtsarbeiten [5]. Hier wurden Studien ausgewählt, wenn sie in randomisierten kontrollierten Designs die Wirksamkeit von TZA oder SSRI gegenüber Placebo bei älteren Patienten (über 65 Jahren) mithilfe validierter Depressionsskalen erfassten. Primäres Zielkriterium war die Remission, und auch hier wurden Odds-Ratios mit Konfidenzintervallen berichtet. Von 16 ausgewählten Studien untersuchten zehn TZA, zwei SSRI und zwei schlossen beide Medikamentengruppen ein. In den Interventionsgruppen gab es insgesamt 1364 Teilnehmer, in den Placebo-Gruppen 919 Teilnehmer. Fast alle Studien waren von kurzer Dauer, gewöhnlich sechs bis acht Wochen. Die zusammengefassten Daten ergaben ein Odds-Ratio von OR = 1,24 (95%-KI 1,11–1,38) zugunsten von TZA gegen Placebo. Für SSRI war dieses OR = 1,28 (95%-KI 1,15–1,43). Die Fallzahlen, die benötigt wurden, um zu schädigen (number needed to harm [NNH] für die Abbruchrate wegen Nebenwirkungen), reichten von 4 bis 30 für TZA und von 20 bis 90 für SSRI [5].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sowohl TZA als auch SSRI in der Behandlung von Depressionen bei älteren Menschen wirksam sind. Die Behandlungsdauer sollte mindestens sechs Wochen betragen, um eine effektive Behandlung sicherzustellen. TZA und SSRI sind von gleicher Wirksamkeit, SSRI haben aber geringere Abbruchraten aufgrund von Nebenwirkungen als die TZA. Die hier vorgestellten Studien umfassen für die SSRI und TZA jedoch nur Monotherapie- und Vergleichsstudien, die bis September 2007 publiziert wurden, und für alle Substanzen nur Monotherapiestudien, die bis Herbst 2002 publiziert wurden. Sie geben auch keine Hinweise auf Behandlungsstrategien zur Erhaltungstherapie und bei therapierefraktärer Depression. Im Folgenden sollen daher weitere Studien berichtet werden, die für die Depressionsbehandlung

im Alter zusätzliche Informationen liefern können.

Monotherapiestudien

Schatzberg und Kollegen [40] verglichen in einer randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelblinden Studie die Wirksamkeit von *Mirtazapin* mit der von *Paroxetin* bei 256 älteren Patienten (mittleres Alter $71,8 \pm 5,3$ Jahre; Mirtazapin: $n = 126$; Paroxetin: $n = 120$) und konnten für Mirtazapin gegenüber Paroxetin eine signifikante Verbesserung auf der Hamilton-Depressionsskala sowie in der Remissionsrate und der Dauer bis zur Remission (Mirtazapin: Median 26 Tage; Paroxetin: Median 40 Tage) zeigen.

Allard und Kollegen [3] verglichen in einer randomisierten doppelblinden Studie die Wirksamkeit von *Citalopram* und *Venlafaxin* bei 148 älteren Depressionspatienten (mittleres Alter $72,9 \pm 5,9$ Jahre) und konnten hinsichtlich Wirksamkeit und Nebenwirkungen vergleichbare Effekte zeigen. Die Remissionsrate betrug hier 19% für Venlafaxin und 23% für Citalopram.

Katona und Kollegen [25] untersuchten die Wirksamkeit von *Reboxetin* im Vergleich zu *Trimipramin* im Rahmen einer Placebo-kontrollierten randomisierten Studie bei 347 älteren Patienten (mittleres Alter $74,2 \pm 7,0$ Jahre) und konnten hinsichtlich Wirksamkeit und Nebenwirkungen vergleichbare Effekte zeigen. Allerdings zeigen neuere Metaanalysen auch unveröffentlichter Daten zumindest bei jungen Erwachsenen angesichts einer erhöhten Nebenwirkungsrate keine ausreichende Evidenz für den Nutzen von Reboxetin [47].

Zielsetzung der Studie von Raskin et al. [37] war die Untersuchung der Wirksamkeit von *Duloxetin* (60 mg/Tag) in Bezug auf Depressivität und Schmerzerleben bei älteren Patienten (mittleres Alter 72 Jahre, Streubreite 65–90 Jahre) mit rückläufigen schweren depressiven Episoden. In einer doppelblinden randomisierten Studie zeigten die 207 Patienten in der Verum-Gruppe gegenüber Placebo ($n = 104$) über einen Zeitraum von acht Wochen signifikante Verbesse-

rungen in der Hamilton-Depressionsskala (standardisierte Mittelwertsdifferenz [SMD] $-6,49$ gegenüber $-3,72$). Remissionen waren in der Duloxetin-Gruppe signifikant häufiger (27,4% gegenüber 14,7%), und auch hinsichtlich subjektiv erlebter Schmerzen ergab sich ein signifikanter Behandlungseffekt [37].

Monotherapiestudien zur Erhaltungstherapie

Reynolds und Kollegen [38] prüften die Wirksamkeit von *Paroxetin* (20–40 mg/Tag), kombiniert mit *interpersoneller Psychotherapie* (IPT), gegenüber *Plazebo und Psychotherapie* bei Patienten über 70 Lebensjahren (mittleres Alter $77,1 \pm 5,6$ Jahre) hinsichtlich der Rezidivrate nach initialer Remission einer schweren depressiven Episode über zwei Jahre. In der Paroxetin-Gruppe erlitten 37% der Patienten im Beobachtungszeitraum ein Rezidiv, in der Kontrollgruppe hingegen 68%. Das relative Risiko für ein Rezidiv war somit in der Plazebo-Gruppe 2,4-fach (95%-KI 1,4–4,2) erhöht [38].

Gorwood et al. [18] untersuchten die Wirksamkeit und die Verträglichkeit von *Escitalopram* zur Rezidivprophylaxe bei 305 älteren Patienten, die nach einer ersten Behandlung mit *Escitalopram* remittiert waren, über 24 Wochen. Dabei wurden 152 Patienten mit *Escitalopram* und 153 Patienten mit *Plazebo* behandelt. Das Rezidivrisiko war 4,4-fach höher für *Plazebo-* als für *Escitalopram-behandelte* Patienten (95%-KI 1,34–12,32) [18].

Kombinationsstudien

Dew und Kollegen untersuchten im Rahmen der STAR*D-Studie [11] die Augmentierung mit *Bupropion*, *Lithium* oder *Nortriptylin* bei 105 Patienten und konnten bei etwa 50% der Patienten, die vorher nicht von einer Kombinationsbehandlung aus *Paroxetin* und IPT profitiert hatten, eine klinische Remission erreichen. Dabei zeigten sich ähnliche Effekte für alle drei Augmentierungsstrategien, allerdings bei kleinen Fallzahlen. Die Dauer bis zur Remission

betrug dabei bis zu 12 Wochen; es war jedoch ebenfalls eine erhöhte Nebenwirkungsrate feststellbar [11].

Carpenter und Kollegen [7] untersuchten in einer doppelblinden Studie die Augmentierung einer antidepressiven Monotherapie mit *Mirtazapin* bei 26 ambulanten jüngeren Patienten (mittleres Alter $46,3 \pm 9,7$ Jahre) mit therapieresistenter Depression in einer Dosis von 15–30 mg/Tag. 64% in der Verum-Gruppe, aber nur 20% in der Plazebo-Gruppe waren nach vier Wochen Augmentierungsbehandlung remittiert. Es gab keine signifikanten Gruppenunterschiede hinsichtlich Nebenwirkungen. Obgleich für die Wirksamkeit der Augmentierung mit *Mirtazapin* im höheren Lebensalter bisher keinen kontrollierten Studien vorliegen, scheint sie doch im klinischen Alltag bereits gängige Routine zu sein. Vergleichsdaten fehlen hier aber insbesondere auch zu Nebenwirkungen wie etwa der Hyponatriämie.

Für das atypische Neuroleptikum *Aripiprazol* liegen jetzt ebenfalls erste Daten aus einer offenen Studie zur Augmentierung einer SSRI-Therapie vor, die jedoch zunächst repliziert werden sollten [39].

Wechsel zu einem MAO-Hemmer

In einer Open-Label-Studie lag die Remissionsrate bei einem Wechsel zu *Phenelzin* nach erfolgloser Augmentierung bei 50% [15]. In einer randomisierten, doppelblinden, Plazebo-kontrollierten Studie des Wechsels zu *Selegilin* nach zwei erfolglosen Monotherapieversuchen wurden Remissionsraten von bis zu 50% berichtet [42]. Jedoch ist die Generalisierbarkeit dieser Studie durch ihre kleine Fallzahl ($n=16$) und die kurze Dauer der Behandlung (drei Wochen) begrenzt [42]. Kok und Kollegen verglichen die Wirksamkeit der Lithiumaugmentierung mit dem Wechsel zu einem MAO-Hemmer in einer sechs-wöchigen Open-Label-Studie ($n=29$) bei älteren Patienten (mittleres Alter $73,1 \pm 7,7$ Jahre) mit therapieresistenter schwerer depressiver Episode [26] und berichteten für die Lithiumaugmentierung

Remissionsraten von 33%, während beim Wechsel zu *Phenelzin* kein Patient remittierte [26].

Versuch eines evidenzbasierten Therapiealgorithmus

Ausgehend von den vorliegenden Konsensusempfehlungen [2, 49], den drei Metaanalysen der Cochrane-Datenbank [5, 30, 46] sowie neueren Studien zur Monotherapie [3, 25, 37, 40], Studien zur Erhaltungstherapie [18, 37] und Kombinationstherapie [7, 11] und Studien zum Wechsel zu einem MAO-Hemmer bei therapieresistenter Depression [15, 26, 42] im höheren Lebensalter stellen wir anhand der Vorlagen des Texas Algorithm Project [10] und des Berliner Stufenplans zur Depressionsbehandlung [1] ein *evidenzbasiertes Therapieschema* für die Pharmakotherapie depressiver Erkrankungen im höheren Lebensalter vor (**Abb. 1**). Dabei sind die Evidenzgrade wie folgt definiert:

- Evidenzgrad I: Metaanalyse oder mehrere randomisierte kontrollierte Studien
- Evidenzgrad II: eine randomisierte kontrollierte Studie oder mehrere Open-Label-Studien
- Evidenzgrad III: einzelne Berichte
- Evidenzgrad IV: Konsensus ohne Evidenz

Der hier vorgestellte Algorithmus schließt die wahnhafte Depression nicht explizit mit ein. Konsensusleitlinien [2, 49] empfehlen hier die interkurrente Kommedikation mit einem atypischen Neuroleptikum, welches nach Abklingen der affektiven Symptomatik ausgeschlossen werden sollte. Auch beschreibt der vorliegende Therapiealgorithmus lediglich pharmakotherapeutische Interventionen. Der Nutzen anderer Verfahren, wie etwa psychotherapeutischer Interventionen (in Kombination mit pharmakotherapeutischen Ansätzen) [39] und insbesondere bei der therapieresistenten Depression unter strikter Beachtung der Kontraindikationen auch der Elektrokrampftherapie [19] hat jedoch ebenfalls eine gute Evidenzbasis.

In der *Monotherapie depressiver Erkrankungen* haben TZA und SSRI den

Evidenzgrad I [5, 30, 44]. Die neueren Antidepressiva Duloxetin [37], Venlafaxin [3] und Mirtazapin [40] als Monotherapie haben Evidenzgrad II. Dabei basiert das Therapieschema zunächst auf einer zentralen Prämisse, die sich aus den hier vorgestellten Metaanalysen ergibt. So zeigen zwar sowohl SSRI als auch TZA in der antidepressiven Pharmakotherapie älterer Patienten Evidenz für die Wirksamkeit, für die TZA ist jedoch eine signifikant höhere Nebenwirkungs- und Abbruchrate beschrieben worden [5, 30]. Angesichts der klinischen Konsensempfehlungen, die eine antidepressive Pharmakotherapie mit TZA bei älteren Patienten nicht [2] oder nur eingeschränkt [49] empfehlen, werden TZA im hier vorgestellten Stufenplan (analog zum Berliner Stufenplan [1]) nicht als Medikamente der ersten Wahl aufgeführt. Ihre Einsatzmöglichkeit unter Berücksichtigung von Nebenwirkungen auch als Monotherapie wird jedoch bestätigt.

Die *Dauer bis zu einem Wechsel* entbehrt ebenfalls einer gesicherten Evidenzbasis. Während die NICE-Leitlinien [49] anhand der dort vorgestellten Übersichtsarbeiten eine Therapiedauer von mindestens sechs Wochen empfehlen, konnten Mulsant und Kollegen [29] in einer prospektiven Studie mit wöchentlichen Assessments mittels der Hamilton-Depressionsskala bei 472 älteren Patienten (mittleres Alter $72,5 \pm 7,4$ Jahre) zeigen, dass das Vorliegen und aber insbesondere die Abwesenheit einer *Teilremission bereits nach vier Wochen* für den Therapieerfolg aussagekräftig ist. Die Patienten hatten randomisiert entweder Paroxetin oder Nortriptylin erhalten. Bei den Patienten ($n=168$), die nach vier Wochen keine Teilremission zeigten, erreichten nur 21,6% bei Weiterbehandlung eine Remission. Bei den Patienten, die nach vier Wochen eine Teilremission aufwiesen ($n=149$), erreichten hingegen 50,2% eine volle Remission. Nach sechs Wochen zeigte sich ein ähnliches Bild: Bei den Patienten, die nach sechs Wochen keine Teilremission zeigten ($n=107$), erreichten nur 25,7% bei Weiterbehandlung eine Remission. Bei den Patienten, die nach

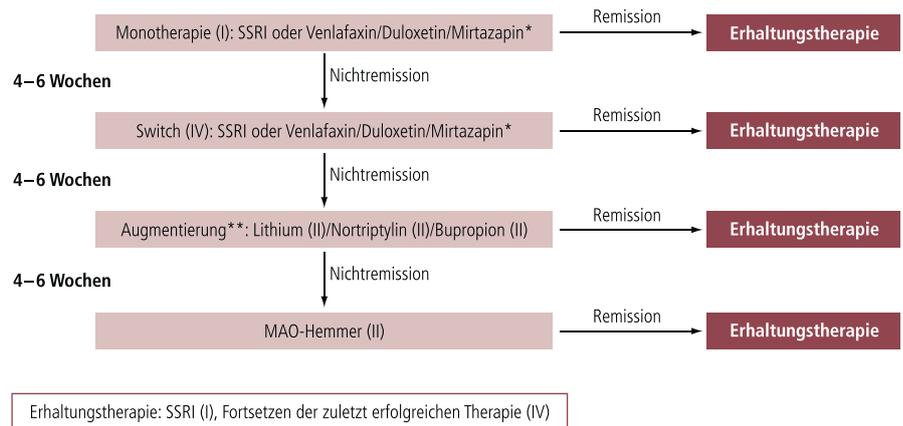


Abb. 1. Versuch eines evidenzbasierten Therapiealgorithmus für die antidepressive Pharmakotherapie im Alter

* TZA sind angesichts der erhöhten Nebenwirkungsraten im Alter [29] möglich, jedoch nicht Medikamente der ersten Wahl.

** Mirtazapin ist als Augmentierungsstrategie im Alter noch nicht untersucht, angesichts der guten Daten bei jüngeren Erwachsenen jedoch vielerorts gängige Praxis [7].

Evidenzgrade: I = Metaanalyse oder mehrere randomisierte kontrollierte Studien;

II = eine randomisierte kontrollierte Studie oder mehrere Open-Label-Studien;

III = einzelne Berichte; IV = Konsensus ohne Evidenz

vier Wochen eine Teilremission aufwiesen ($n=168$), erreichten hingegen 60,3% eine volle Remission [29]. Die Autoren schlagen deshalb vor, bei Ausbleiben einer Teilremission nach vier Wochen zu wechseln; diese Evidenz geht in den hier vorgeschlagenen Stufenplan mit ein.

Das hier vorgeschlagene Therapieschema weist Lücken auf, die in bisher fehlender Evidenz begründet sind, die jedoch nicht die Abwesenheit der Wirksamkeit für bestimmte Therapieansätze belegt. So stehen sowohl für *Augmentierungsstrategien bei Teilremission* (die sogenannte „frühe“ Augmentierung) als auch für den Wechsel auf ein *Antidepressivum einer anderen Klasse* nach erfolgloser Therapie nach mindestens sechs Wochen keine spezifischen Daten für ältere Patienten zur Verfügung. Der Wechsel auf ein Antidepressivum einer anderen Klasse wird jedoch in den spezifischen Konsensusleitlinien explizit empfohlen [2, 49], so dass er mit Evidenzgrad IV Aufnahme in das hier vorgeschlagene Therapieschema findet.

Für die Augmentierung einer antidepressiven Therapie liegen aus der STAR*D-Studie [11] – sowie einer weiteren Studie zur Lithiumaugmentierung [26] – Daten vor, die die Augmentierung mit den Substanzen Lithium, Nortriptylin und Bupropion mit Evidenzgrad II

empfehlen. Für die Erhaltungstherapie liegen lediglich Daten für SSRI vor (Evidenzgrad I), die Konsensusempfehlung des Fortführens der zuletzt erfolgreichen Therapie [2] scheint hier jedoch plausibel (Evidenzgrad IV).

Insgesamt ist die Studienlage zur antidepressiven Pharmakotherapie im Alter weiterhin als unbefriedigend zu bewerten. Neben den genannten Lücken fehlen insbesondere auch weiterführende Daten zur Kombinationstherapie aus Pharmako- und Psychotherapie (siehe auch [38]), die aber in den Konsensusleitlinien empfohlen wird [2, 49]. Weiterhin liegen keine Studien für die rasch wachsende Zahl hochaltriger Patienten (z. B. über 80 Jahre) vor, und auch Studien zum Therapieeffekt auf die im Alter erhöhte Suizidalität fehlen bislang. Schließlich liegen keine Studien zur Wirksamkeit bei altersadjustierten Dosierungen vor, und auch empirische Studien zum therapeutischen Drug-Monitoring (TDM) fehlen im Alter. Die Arbeitsgemeinschaft TDM der Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie empfiehlt jedoch bei Patienten über 65 Jahren grundsätzlich das TDM, spezifisch bei einigen TZA (z. B. Nortriptylin, Despiramin: dringende Empfehlung), SSRI (Citalopram, Paroxetin, Sertralin mit dem Empfehlungsgrad

„nützlich“) und anderen Antidepressiva (Mirtazapin, Mianserin mit dem Empfehlungsgrad „nützlich“) [6]. Angesichts der häufigen Komorbiditäten und möglichen Wechselwirkungen mit anderen Pharmaka kommt einer individuellen Therapieplanung bei der pharmakotherapeutischen Behandlung der Depression im höheren Lebensalter deshalb auch jenseits der vorliegenden und hier zusammengefassten Evidenz eine zentrale Bedeutung zu.

Antidepressant treatment in old age: what is the evidence base?

Compared to young adults, data on antidepressant treatment in older adults are sparse. Following established consensus guidelines, systematic evidence-based reviews, and recent studies, we present the evidence base for the pharmacotherapy of depression in older adults. In addition, following established treatment algorithms in younger adults, we develop a specific treatment algorithm for depression in later life. Results are being discussed.

Key words: Depression, pharmacotherapy, evidence base, treatment algorithms, old age

Literatur

- Adli M, Rush AJ, Möller HJ, Bauer M. Algorithms for optimizing the treatment of depression: making the right decision at the right time. *Pharmacopsychiatry* 2003;36(Suppl 3): S222–9.
- Alexopoulos GS, Katz IR, Reynolds CF 3rd, Carpenter D, et al. The expert consensus guideline series. Pharmacotherapy of depressive disorders in older patients. *Postgrad Med* 2001; Spec No Pharmacotherapy: 1–86.
- Allard P, Gram L, Timdahl K, Behnke K, et al. Efficacy and tolerability of venlafaxine in geriatric outpatients with major depression: a double-blind, randomised 6-month comparative trial with citalopram. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004;19:1123–30.
- Angst J. The course of affective disorders. *Psychopathology* 1986;19(Suppl 2):47–52.
- Arroll B, Elley CR, Fishman T, Goodyear-Smith FA, et al. Antidepressants versus placebo for depression in primary care. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009; Issue 3.
- Baumann P, Hiemke C, Ulrich S, Eckermann G, et al. The AGN-TDM Expert Group Consensus Guidelines: Therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Pharmacopsychiatry* 2004;37:243–65.
- Carpenter LL, Yasmin S, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of antidepressant augmentation with mirtazapine. *Biol Psychiatry* 2002;51:183–8.
- Cochrane A. Effectiveness and Efficiency – Random Reflections on Health Services. London: Royal Society of Medicine Press, 1997.
- Cohn CK, Shrivastava R, Mendels J, Cohn JB, et al. Double-blind, multicenter comparison of sertraline and amitriptyline in elderly depressed patients. *J Clin Psychiatry* 1990;51(Suppl B):28–33.
- Crismon ML, Trivedi M, Pigott TA, Rush AJ, et al. The Texas Medication Algorithm Project: report of the Texas Consensus Conference Panel on Medication Treatment of Major Depressive Disorder. *J Clin Psychiatry* 1999;60:142–56.
- Dew MA, Whyte EM, Lenze EJ, Houck PR, et al. Recovery from major depression in older adults receiving augmentation of antidepressant pharmacotherapy. *Am J Psychiatry* 2007;164:892–9.
- Dorman T. Sleep and paroxetine: a comparison with mianserin in elderly depressed patients. *Int Clin Psychopharmacol* 1992;6(Suppl 4):53–8.
- Erlenmeier N. Suizidalität im Alter. Stuttgart: Kohlhammer, 1992.
- Feighner JP. A comparative trial of fluoxetine and amitriptyline in patients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 1985;46:369–72.
- Flint AJ, Rifat SL. The effect of sequential antidepressant treatment on geriatric depression. *J Affect Disord* 1996;36:95–105.
- Georgotas A, McCue RE, Hapworth W, Friedman E, et al. Comparative efficacy and safety of MAOIs versus TCAs in treating depression in the elderly. *Biol Psychiatry* 1986;21:1155–66.
- Geretsegger C, Stuppaeck CH, Mair M, Platz T, et al. Multicenter double blind study of paroxetine and amitriptyline in elderly depressed inpatients. *Psychopharmacology (Berl)* 1995;119:277–81.
- Gorwood P, Weiller E, Lemming O, Katona C. Escitalopram prevents relapse in older patients with major depressive disorder. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007;15:581–93.
- Greenberg RM, Kellner C. Electroconvulsive therapy: a selected review. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005;13:268–81.
- Guillibert E, Pelicier Y, Archambault JC, Chabannes JP, et al. A double-blind, multicenter study of paroxetine versus clomipramine in depressed elderly patients. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1989;350:132–4.
- Harrer G, Schmidt U, Kuhn U, Biller A. Comparison of equivalence between the St. John's wort extract LoHyp-57 and fluoxetine. *Arzneimittelforschung* 1999;49:289–96.
- Helmchen H, Linden M. Subthreshold disorders in psychiatry: Clinical reality, methodological artifact, and the double-threshold problem. *Compr Psychiatry* 2000;41(Suppl 1):1–7.
- Hutchinson DR, Tong S, Moon CA, Vince M, et al. Paroxetine in the treatment of elderly depressed patients in general practice: a double-blind comparison with amitriptyline. *Int Clin Psychopharmacol* 1992;6(Suppl 4): 43–51.
- Jorm AF. Does old age reduce the risk of anxiety and depression? A review of epidemiological studies across the adult life span. *Psychol Med* 2000;30:11.
- Katona CL, Abou-Saleh MT, Harrison DA, Nairn BA, et al. Placebo-controlled trial of lithium augmentation of fluoxetine and lofepramine. *Br J Psychiatry* 1995;166:80–6.
- Kok RM, Vink D, Heeren TJ, Nolen WA. Lithium augmentation compared with phenelzine in treatment-resistant depression in the elderly: an open, randomized, controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1177–85.
- La Pia S, Giorgio D, Ciriello R, Sannino A, et al. Double blind controlled study to evaluate the effectiveness and tolerability of fluoxetine versus mianserin in the treatment of depressive disorders among the elderly and their effects on cognitive behavioral parameters. *New Trends Exp Clin Psychiatry* 1992;8:139–46.
- Mahapatra SN, Hackett D. A randomised, double-blind, parallel-group comparison of venlafaxine and dothiepin in geriatric patients with major depression. *Int J Clin Pract* 1997;51(4):209–13.
- Mulsant BH, Houck PR, Gildengers AG, Andreescu C, et al. What is the optimal duration of a short-term antidepressant trial when treating geriatric depression? *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:113–20.
- Mottram P, Wilson K, Strobl P. Antidepressants for depressed elderly. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003; Issue 2.
- Pelicier Y, Schaeffer P. Multicenter double-blind study comparing the efficacy and tolerance of paroxetine and clomipramine in reactive depression in the elderly patient. *Encephale* 1993;19:257–61.
- Phanjoo AL, Wonnacott S, Hodgson A. Double-blind comparative multicentre study of fluvoxamine and mianserin in the treatment of major depressive episode in elderly people. *Acta Psychiatr Scand* 1991;83:476–9.
- Rahman MK, Akhtar MJ, Savla NC, Sharma RR, et al. A double-blind, randomised comparison of fluvoxamine with dothiepin in the treatment of depression in elderly patients. *Br J Clin Prac* 1991;45:255–8.
- Rapp MA, Dahlman K, Sano M, Grossman HT, et al. Neuropsychological differences between late-onset and recurrent geriatric major depression. *Am J Psychiatry* 2005;162: 691–8.
- Rapp MA, Schnaider-Beerli M, Grossman HT, Sano M, et al. Increased hippocampal plaques and tangles in patients with Alzheimer disease with a lifetime history of major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:161–7.
- Rapp MA, Gerstorff D, Helmchen H, Smith J. Depression predicts mortality in the young old, but not in the oldest old: results from the Berlin Aging Study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008;16:844–52.
- Raskin J, Wiltse CG, Siegal A, Sheikh J, et al. Efficacy of duloxetine on cognition, depression, and pain in elderly patients with major depressive disorder: an 8-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2007;164:900–9.
- Reynolds CF 3rd, Dew MA, Pollock BG, Mulsant BH, et al. Maintenance treatment of major depression in old age. *N Engl J Med* 2006;354:1130–8.
- Rutherford B, Sneed J, Miyazaki M, Eisenstadt R, et al. An open trial of aripiprazole augmentation for SSRI non-remitters with

late-life depression. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007;22:986–91.

40. Schatzberg AF, Kremer C, Rodrigues HE, Murphy GM Jr, et al. Double-blind, randomized comparison of mirtazapine and paroxetine in elderly depressed patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002;10:541–50.
41. Smeraldi E. Amisulpride versus fluoxetine in patients with dysthymia or major depression in partial remission: a double-blind, comparative study. *J Affect Disord* 1998;48:47–56.
42. Sunderland T, Cohen RM, Molchan S, Lawlor BA, et al. High-dose selegiline in treatment-

resistant older depressive patients. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:607–15.

43. Taylor WD, Steffens DC, Krishnan KR. Psychiatric disease in the twenty-first century: The case for subcortical ischemic depression. *Biol Psychiatry* 2006;60:1299–303.
44. Wilson K, Mottram P, Sivananthan A, Nightingale A. Antidepressants versus placebo for the depressed elderly. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001; Issue 3.
45. Wiltfang J, Lewczuk P, Riederer P, Grünblatt E, et al. Consensus paper of the WFSBP Task Force on Biological Markers of Dementia: the

role of CSF and blood analysis in the early and differential diagnosis of dementia. *World J Biol Psychiatry* 2005;6:69–84.

46. www.cochrane.org/reviews/
47. www.iqwig.de/index.981.html/
48. www.nice.org.uk/CG023NICEguideline

Termine

15. bis 16. April 2010

Bern (Schweiz)

VIII. Internationales Schizophrenie-symposium Bern

Information:

<http://www.upd/unibe.ch>

28. April bis 1. Mai 2010

Wiesbaden

50. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie

Information:

E-Mail: weil@congrex.com

<http://www.congrex.de/epilepsie2010>

22. bis 27. Mai 2010

New Orleans (USA)

APA Annual Meeting

Information:

<http://www.psych.org>

28. bis 30. Mai 2010

Baden-Baden

126. Wanderversammlung

Information:

E-Mail: weil@congrex.com

2. bis 4. Juni 2010

Berlin

3rd Meeting of West European Societies of Biological Psychiatry Personalised Medicine in Psychiatry: From Dreams to Reality

Information:

<http://www.webp2010.eu>

6. bis 10. Juni 2010

Hong Kong (China)

CINP World Congress 2010

Information:

E-Mail: cinp2010@congrex.com

<http://www.cinp2010.com>

1. bis 3. Juli 2010

Berlin

1st International Congress on Borderline Personality Disorder

Information:

<http://www.borderline-congress.org>

28. August bis 1. September 2010

Amsterdam (Niederlande)

23rd ECNP Congress

Information:

<http://www.ecnp.eu>

21. bis 25. September 2010

Mannheim

Neurowoche

Information:

<http://www.neurowoche2010.de>

22. bis 25. September 2010

Tübingen

3. Deutscher Sucht Kongress

Information:

<http://www.suchtkongress2010.de>

7. bis 9. Oktober 2010

Bremen

18. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM)

Information:

<http://www.dgsm2010.de>

13. bis 16. Oktober 2010

Göteborg (Schweden)

Kongresse · Symposien · Workshops

26th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis

15th Annual Conference of Rehabilitation in MS

Information:

E-Mail: ectrims2010@neuro.gu.se

<http://www.ectrims.eu/2010>

28. bis 31. Oktober 2010

Barcelona (Spain)

4th World Congress on Controversies in Neurology (CONy)

Information:

<http://www.comtecmec.com/cony/2010/>

24. bis 27. November 2010

Berlin

DGPPN Kongress 2010

Information:

<http://www.dgppn-kongress.de>

26. bis 29. Mai 2011

Berlin

3rd International Congress on ADHD

Information:

<http://www.adhd-congress.org>

29. Mai bis 2. Juni 2011

Prag (Tschechien)

WFSBP Congress 2011

10th World Congress of Biological Psychiatry

Information:

<http://www.wfsbp-congress.org>

Diese und weitere Veranstaltungstermine

finden Sie auf unserer Website:

<http://www.ppt-online.de>