

Einsatz von Bupropion bei älteren Patienten

Ist langfristige dopaminerge Verstärkung eine primäre Therapieoption der chronisch bipolaren Depression?

Zusammenfassung: Die chronische bipolare Depression bei älteren Menschen ist eine klinische Herausforderung und erfordert unter Umständen, wie der vorliegende Fallbericht zeigt, Behandlungswege, die von Leitlinien nicht unbedingt abgedeckt werden.

Summary: Chronic bipolar depression in the elderly is a clinical challenge, and may require treatment pathways not covered by guideline-driven algorithms – as illustrated by the following case report.

Eine 75-jährige Frau litt jahrelang an therapieresistenter bipolarer Depression mit spätem Beginn. Das erste Mal war sie nach einem Suizidversuch 1996 ins Krankenhaus eingewiesen worden. Nachdem sie unzureichend auf verschiedene psychopharmakologische Strategien – inklusive Add-On und Zusatztherapien ansprach, erhielt sie 1997 eine erste Elektrokonvulsionstherapie (EKT)-Serie. In den Jahren 2001, 2003 und 2004 wurden wieder auftretende Rezidive ebenfalls mittels EKT behandelt.

2001 erlebte die Patientin, nach Gabe von trizyklischem Nortriptylin (100 mg/Tag) ihre erste manische Episode. Nach Young et al.¹ können ältere Patienten verstärkt zu einer Antidepressiva-assoziierten Manie neigen. Nach diesem Ereignis wurde die Patientin als bipolar nach DSMIV² und, entsprechend eines breiteren bipolaren Spektrum-Konzepts, als Bipolar III diagnostiziert.³ Die Patientin zeigte eine Familiengeschichte mit Depression und Bipolarer Störung.

Nach der initialen EKT erhielt die Patientin 2004 zusätzlich Erhaltungs-EKT, was aber zu kognitiven Nebenwirkungen ohne nennenswertem antidepressivem Effekt führte. Nachdem die Erhaltungstherapie mittels EKT beendet wurde, erhielt die Patientin Tianeptin und, obwohl dafür keine wissenschaftliche Evidenz vorliegt, Pregabalin als Stimmungsstabilisator.⁴ Kurz da-



Nachdem Bupropion der Therapie zugefügt wurde, verbesserten sich sowohl die Depression als auch die CERAD-Parameter kontinuierlich. Die Patientin erreichte nach einem Jahr eine totale Remission ohne Rückfall in die Depression oder Wechsel in die (Hypo)manie.

nach unternahm sie einen zweiten Suizidversuch. Im Folgenden wurden Venlafaxin (150 mg/Tag) und Lamotrigin (200 mg/Tag) implementiert, ein pharmakologisches Vorgehen, das ein potenzielles affektives Risiko beinhaltet.

Anfang 2005 wurde die Patientin an unsere Ambulanz für bipolare Erkrankungen zugewiesen. Sie zeigte nach wie vor residuale depressive Symptomatik wie gedrückte Stimmung, Angst, Fatigue, Antriebsschwäche sowie motorische und kognitive Einschränkungen. Die Patientin konnte sich aufgrund ihrer klinischen Symptomatik zu diesem Zeitpunkt nicht selbst ankeiden.

Nachdem organische zerebrovaskuläre Risikofaktoren den späten Beginn einer Bipolaren Störung induzieren können⁵, wurde ein CT durchgeführt, das aber keinen Hinweis auf höhergradige zerebrale Atrophie lieferte. Auch eine neuropsychologische Testung⁶ erbrachte keinen Hinweis auf ein demenzielles Geschehen. Die Resultate unterstützten die Annahme, dass die kognitiven Defizite depressiver Natur waren. Unter laufender jahrelanger hormoneller Substitution

blieben die thyroidalen Parameter stabil. Wegen des unzureichenden Ansprechens auf Venlafaxin, zusätzlich zu Lamotrigin und des zusätzlich als Antimanikum implementierten Ziprasidons, wurde Bupropion (300 mg/Tag) der laufenden Therapie zugefügt.

Unter dieser Medikation verbesserten sich sowohl die Depression als auch die CERAD-(Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) Parameter kontinuierlich, so dass nun auch klinisch eine beginnende Demenz ausgeschlossen werden konnte. Die Patientin sprach rasch auf die Behandlung an und erreichte eine Remission ohne Rückfall in die Depression oder Wechsel in die (Hypo)manie.

Klinische Relevanz

Dieser Fallbericht eröffnet einige klinisch relevante Fragen. Erstens: Trotz geteilter Expertenmeinungen, die in verschiedenen „Guidelines“ zum Ausdruck gebracht wurden, unterstützt dieser Fallbericht bei der Behandlung der andernfalls therapieresistenten chronischen Bipolaren Stö-

¹ Department für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Innsbruck

Die Nützlichkeit eines langfristigen Einsatzes von Antidepressiva, die dopaminerge Signalwege unterstützen. Das könnte besonders für ältere Patienten relevant sein, da Forschungsarbeiten gezeigt haben, dass verschiedene dopaminerge Systemdefizite im Alter auftreten.^{7,8}

Es wird angenommen, dass Dopamin eine wichtige Rolle bei alterassozierten neuropsychiatrischen Symptomen wie Depression, Demenz und Morbus Parkinson spielt – Erkrankungen, die regelmäßig zusammen auftreten und denen vermutlich gemeinsame kausale Faktoren zugrunde liegen. In der Klinik wird vermutet, dass Dopamin eine entscheidende Rolle bei Symptomen wie motorischen Störungen und Fatigue spielt. Der Noradrenalin- und Dopamin-Wiederaufnahme-Hemmer Bupropion stellt eine eigene Klasse von Antidepressiva dar.⁹

Bei vielen therapieresistenten depressiven Patienten wird vermutet, dass sie einem breiteren so genannten bipolaren Spektrum zuordenbar sind.¹⁰ Symptome wie Fatigue oder Bewegungsarmut spielen bei depressiven bipolaren Patienten eine Rolle. Die therapeutische Beeinflussung der dopaminergen Übertragung könnte bei dieser Subgruppe von bipolaren depressiven Patienten effektiv sein.^{11,12}

Subjektive Effekte, die auf eine Anfälligkeit zum Missbrauch hindeuten und die von Bupropion bei bis zu sechs Prozent der Raucher induziert werden, sind wahrscheinlich auch bei einer depressiven Population zu beachten und weisen darauf hin, dass Bupropion bei depressiven Patienten besonders hilfreich sein könnte – wie etwa bei anhedonischen und daher denkbar hypodopaminergen Patienten.

Zweitens: Die Empfehlungen zur Erhaltungstherapie mittels EKT bei Bipolarer Störung sind verwirrend, da im Gegensatz zu den APA¹⁴ andere Guidelines wie etwa die NICE-Guidelines¹⁵ den Einsatz nicht empfehlen. Obwohl die fehlende Antwort auf EKT als Indikator für eine Therapieresistenz gilt, sprach die Patientin zu dem Zeitpunkt auf die Therapie an, als Bupropion Venlafaxin und Lamotrigin zugefügt wurden.

Obwohl die EKT auch die dopaminerge Übertragung verstärkt¹⁶, reagierte die Patientin nicht auf die EKT-Add-On-Behandlung. Obwohl die Literatur hier inkonsistent ist¹⁷, könnte ein Grund für die niedrigen Remissionsraten durch EKT ein vorhergehendes Nichtansprechen auf eine Antidepressiva-Exposition sein.¹⁸

Auch könnte ein unterschiedliches Aktivierungsmuster zwischen Antidepressiva und EKT dafür verantwortlich sein.¹⁹ Wie

bei gesunden Individuen gezeigt werden konnte²⁰, könnte Bupropion, im Gegensatz zur EKT kognitive Fähigkeiten möglicherweise verbessern.

Drittens stellt sich die Frage nach der angemessenen Dauer der antidepressiven Therapie. Die meisten Richtlinien empfehlen ein frühes Reduzieren des Antidepressivums – in einem Zeitraum von zwei bis sechs Monaten^{21,22} – und einige Guidelines sprechen sich allgemein gegen den Einsatz von Antidepressiva aus.²³

Allerdings sind alle Empfehlungen meinungsorientiert und es fehlt ihnen an Evidenz. Zudem berücksichtigen sie nur in unzureichendem Ausmaß, dass die Subgruppe der behandlungsresistenten Patienten unter Umständen länger braucht, um zu remittieren. Bei kurzem Behandlungszeitraum besteht bei dieser Patientensubgruppe das Risiko, residuale Symptome zu induzieren, die in der Folge eventuell zu einem Rückfall führen.^{24,25}

Zudem ist das Risiko, eine neue depressive Episode zu entwickeln größer, wenn die letzte Episode depressiv war.²⁶ Kontrollierte Evidenz weist darauf hin, dass ein frühes – innerhalb von sechs Monaten – Absetzen der Antidepressiva das Risiko für einen Rückfall innerhalb eines Jahres signifikant erhöht.²⁷ In der Abwesenheit kontrollierter, randomisierter Stu-

LITERATUR

- Young RC, Jain H, Kiesses DN, Meyers BS. Antidepressant-associated mania in late life. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003; 18: 421-424.
- American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th ed.) American Psychiatric Press, Washington, DC, 1994.
- Akiskal HS, Pinto O. The evolving bipolar spectrum: Prototypes I, II, III and IV. *The Psychiatric clinic of North America* 1999; 22: 271-274.
- Yatham LN. Newer anticonvulsants in the treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2004; 65(suppl10): 28-35.
- Subramaniam H, Dennis MS, Byrne EJ. The role of vascular risk factors in late onset bipolar disorder. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007; 22: 733-737.
- Strauss ME, Fritsch T. Factor structure of the CERAD neuropsychological battery. *J Int Neuropsychol Soc* 2004; 10: 559-565.
- Braskie N, Wilcox C, Landau S, O'Neil J, Baker S, Madison C, Kluth J, Jagust W. Relationship of striatal capacity to age and cognition. *J Neurosci* 2008; 28(52):14320-14328.
- Kaasinen V, Vilkmann H, Hietala J, Nägren K, Helenius H, Olsson H, Farde L, Rinne J. Age-related dopamine D2/D3 receptor loss in extrastriatal regions of the human brain. *Neurobiol Aging* 2000; 21(5):683-688.
- Ascher JA, Cole JO, Colin JN, Ferris RM, Fibiger HC, Golden RN, Lantini P, Potter WZ, Richelson E, et al. Bupropion: a review of its mechanism of antidepressant activity. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 395-401.
- Sharma V, Khan M, Smith A. A closer look at treatment resistant depression: is it due to a bipolar diathesis? *J Affect Disord* 2005; 84: 251-257.
- Erfurth A, Michael N, Stadland C, Arolt V. Bupropion as add-on strategy in difficult-to-treat bipolar depressive patients. *Neuropsychobiology* 2002; 45 (suppl1): 33-36.
- Goldberg JF, Burdick KE, Endick CJ. Preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole added to mood stabilizers for treatment-resistant bipolar depression. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 564-566.
- Zernig G, deWit H, Telsner S, Nienhusmeier M, Wakonigg G, Sturm K, Berger I, Kemmler G, Saria A. Subjective effects of slow-release bupropion vs. caffeine as determined in a quasi-naturalistic setting. *Pharmacology* 2004; 70: 206-215.
- American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder. American Psychiatric Press 2002; 1-82.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE Clinical guideline 38). Bipolar Disorder. Downloaded from www.nice.org.uk/CG038 [Cited 06 June 2007].
- Mann JJ. Neurobiological correlates of the antidepressant action of electroconvulsive therapy. *J ECT* 1998; 14(3): 172-180.
- Rasmussen KG, Mueller M, Knapp RG, Husain MM, Rummans TA, Sampson SM, O'Connor MK, Petrides G, Fink M, Kellner CH. Antidepressant medication treatment failure does not predict lower remission with ECT for major depressive disorder: a report from the consortium for research in electroconvulsive therapy. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 1701-1706.
- Dombrovski AY, Mulsant BH, Haskett RF, Prudic J, Begley AE, Sackeim HA. Predictors of remission after electroconvulsive therapy in unipolar major depression. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 1043-1049.
- Dias BG, Banerjee SB, Duman RS, Vaidya VA. Differential regulation of brain derived neurotrophic factor transcripts by antidepressant treatments in the adult rat brain. *Neuropharmacology* 2003; 45(4): 553-563.
- Siepmann M, Werner K, Schindler C, Oertel R, Kirch W. The effects of bupropion on cognitive functions in healthy subjects. *Psychopharmacology* 2005; 182: 597-598.
- Sachs GS, Printz DJ, Kahn DA, Carpenter D, Docherty JP. The Expert Consensus Guideline Series: Medication Treatment of Bipolar Disorder 2000. A Postgraduate Medicine Special Report. The McGraw-Hill Companies, Inc.
- Goodwin GM. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2003; 17: 149-173.
- Yatham LN, Kennedy SH, O'Donnovan C, Parikh S, MacQueen G, McIntyre R, Sharma V, Silverstone P, Alda M, Baruch P, Beaulieu S, Daigneault A, Milev R, Young LT, Ravindran A, Schaffer A, Connolly M, Gorman CP. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments. Canadian Network for mood and anxiety treatments (CANMAT). Guidelines for the management of patients with bipolar disorder: consensus and controversies. *Bipolar Disord* 2005; 7: 5-69.
- Angst J, Sellaro R, Stassen HH, Gamma A. Diagnostic conversion from depression to bipolar disorders: results of a long-term prospective study of hospital admissions. *J Affect Disord* 2005; 84: 149-157.
- Kessing LV, Hansen MG, Andersen PK. Course of illness in depressive and bipolar

dien gibt es keine wissenschaftliche Evidenz für ein Absetzen nach zwei oder sechs Monaten. Aber klinische Erfahrung und einige Richtlinien zeigen uns, dass Antidepressiva wenigstens bis zur vollständigen Remission verabreicht werden sollten.²⁸

Viertens: Es gibt nur wenige Publikationen zur Erhaltungstherapie mit Antidepressiva bei Bipolarer Störung. Ein älterer Übersichtsartikel fand nur sieben kontrollierte Studien²⁹, die alle das trizyklische Imipramin mit Placebo oder Lithium verglichen. Die Aussage dieses Artikels war, dass Antidepressiva nicht vor einem Rückfall schützen, und dass Patienten mit ihnen eine höhere affektive Instabilität mit erhöhter Episodenfrequenz riskieren.

Die methodischen Limitationen dieser Studien sind allerdings gravierend.³⁰ Es gibt also wenig wissenschaftliche Evidenz zu Gunsten der langfristigen Erhaltungstherapie mit antidepressiven Substan-

zen³¹, aber Antidepressiva werden regelmäßig im akademischen Routine-Setting eingesetzt.³²

Unsere Patientin profitierte von den Antidepressiva, die sie über vier Jahre erhielt. Sie meinte, dass sie sich selbst zum ersten Mal nach einer Periode der chronischen Erkrankung „als menschliches Wesen“ empfand. Im Gegensatz zur allgemeinen Erwartung gab es keinen Unterschied im Vorkommen von affektiven Nebenwirkungen wie etwa affektive Instabilität während dieser vier Jahre.

Fünftens: Die Zugabe von Bupropion zu Venlafaxin könnte pharmakokinetisch zu einem Anstieg des Venlafaxin-Plasmalevels geführt und so den Effekt von Venlafaxin verstärkt haben.³³ Bupropion SR in einer Dosis von 150 mg/Tag erhöht den Plasmaspiegel der Summe von Venlafaxin (durchschnittliche Dosis 244 mg/Tag Venlafaxin ER) und seinem aktiven Metaboliten O-Desmethylvenlafaxin um das 1,4-fache, also

von 485 ng/ml auf 670 ng/ml.

Schlussfolgerung

Dopaminerges „Enhancement“ als therapeutische Strategie wird noch immer nur selten in der akuten Phase und in der langfristigen Erhaltungstherapie eingesetzt. Allerdings ist der Einsatz möglicherweise wenigstens bei einer Subgruppe von älteren bipolaren Patienten mit Fatigue gerechtfertigt.³⁴ Empfehlungen aus „Guidelines“ berücksichtigen diese Patienten nicht und werde deshalb von der klinischen Realität in Frage gestellt. ■

Korrespondenz

Univ.-Prof. Dr. Armand Hausmann
Medizinische Universität Innsbruck
Department für Psychiatrie und Psychotherapie
Univ.-Klinik für Allgemeine Psychiatrie und Sozialpsychiatrie
Anichstrasse 35
A 6020 Innsbruck
Tel.: +43-512-504-81620
E-Mail: armand.hausmann@i-med.ac.at

LITERATUR

disorders. Naturalistic study, 1994-1999. *Br J Psychiatry* 2004; 185: 372-377.

26 Calabrese JR, Vieta E, El-Mallakh R, Findling RL, Youngstrom EA, Elhaj O, Gajwani P, Pies R. Mood state at study entry as predictor of the polarity of relapse in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2004; 56: 957-963.

27 Altshuler L, Suppes T, Black D, Nolen WA, Keck PE Jr, Frye MA, McElroy S, Kupka R, Grunze H, Walden J, Leverich G, Denicoff K, Luckenbaugh D, Post R. Impact of antidepressant discontinuation after acute bipolar depression remission on rates of depressive relapse at 1-year follow-up. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1252-1262.

28 Hausmann A, Hoertnagl C, Walpoth M, Fuchs M, Conca A. Are there Substantial Rea-

sons for Contraindicating Antidepressants in Bipolar Disorder? Part II: Facts or Artefacts? *Neuropsychiatr* 2007; 21: 131-158.

29 Ghaemi SN, Lenox MS, Baldessarini

RJ. Effectiveness and safety of long-term antidepressant treatment in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 565-569.

30 Coryell W, Solomon D, Turvey C, Keller M, Leon AC, Endicott J, Schettler P, Judd L, Mueller T. The long-term course of rapid-cycling bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 914-920.

31 Hausmann A, Walpoth M, Conca A. Sind Antidepressiva in der Behandlung der bipolaren Depression obsolet? Teil I. *Neuropsychiatr* 2005; 19: 45-51.

32 Ghaemi SN, Hsu DJ, Thase ME, Wisniew-

ski SR, Nierenberg AA, Miyahara S, Sachs G. Pharmacological treatment patterns at study entry for the first 500 STEP-BD Participants. *Psychiatr Serv* 2006; 57: 660-665.

33 Kennedy SH, McCann SM, Masellis M, McIntyre RS, Raskin J, McKay G, Baker GB. Combining bupropion SR with venlafaxine, paroxetine, or fluoxetine: a preliminary report on pharmacokinetic, therapeutic, and sexual dysfunction effects. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 181-186.

34 Nutt D, Demyttenaere K, Janka Z, Aarre T, Bourin M, Canonico PL, Carrasco JL, Stahl S. The other face of depression reduced positive affect: the role of catecholamines in causation and cure. *J Psychopharmacol* 2007; 21: 461-741.