

Statusartikel

Ugeskr Læger 2021;183:V06210490

Dopaminerge lægemidler til behandling af depression

Daniel Burmester¹, Carl Michael von Buchwald² & Poul Videbech³

1) Psykiatrisk Ambulatorium Glostrup, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet Glostrup, 2) Ældrepsykiatrisk Team Glostrup, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet Glostrup, 3) Center for Neuropsykiatrisk Depressionsforskning, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet Glostrup

Ugeskr Læger 2021;183:V06210490

HOVEDBUDSKABER

- Mange patienter med depression responderer ikke på serotonerge og noradrenerge antidepressiva.
- Forskellige lægemidler med virkning på dopaminsystemet har vist sig at have effekt mod depression.
- Ordination af disse lægemidler er fortsat off-label og bør foretages med omtanke.

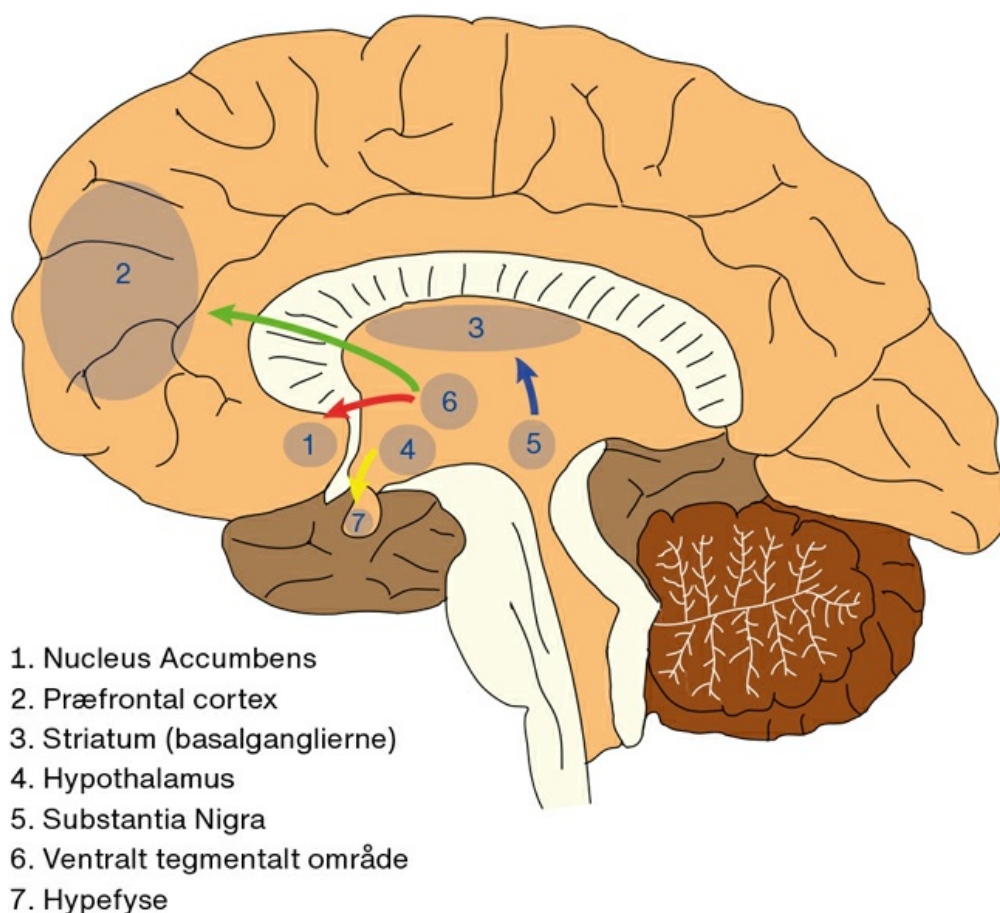
Depression er en lidelse, der ifølge ICD-10 defineres ved mindst to ugers tilstedeværelse af nedtrykthed, nedsat lyst eller interesse, nedsat energi eller øget træthedsfølelse samt en række ledsagesymptomer, uden at der kan påvises organisk ætiologi [1]. Den er en af de mest prævalente psykiske lidelser i Danmark og har store sundhedsøkonomiske konsekvenser, i 2015 havde depression en punktprævalens på 3,2%, og de samfundsmæssige omkostninger var på 8,9 mia. kr. [2]. Førstevalg til farmakologisk behandling af moderat-svær depression er antidepressiva, der typisk modulerer serotonerg og noradrenerg neurotransmission, f.eks. gennem hæmning af genoptagelse fra synapsekløften [3]. Mens disse lægemidler forbedrer udsigterne for mange patienter, opnår en tredjedel af patienterne ikke remission efter at have forsøgt fire forskellige antidepressiva [4].

En klinisk faktor, der forudsiger dårlig behandlingsrespons på antidepressiv behandling, er anhedoni [5, 6], som det derfor kan være vigtigt at være opmærksom på for at finde bedre behandlingsmuligheder. Anhedoni betegner nedsat evne til at finde lyst til og interesse i aktiviteter, der normalt ville medføre glæde, og er dermed tæt knyttet til ét af kernekriterierne for depression [1]. Anhedoni skyldes deficit i en række processer, der er nødvendige for at tilpasse adfærden til belønnende omstændigheder: forventning, målrettethed, motivation, beslutningstagen, nydelse, indlæring mv. [6].

Dopamin er en central neurotransmitter i reguleringen af de belønningsrelaterede processer, hvilket gør det nærliggende at undersøge dopamins rolle i udviklingen og vedligeholdelsen af depression [7]. Undersøgelser tyder på, at patienter med depression har reducerede dopaminniveauer i de mesolimbiske projektioner (Figur 1), og at forstyrrelser i det komplekse samspil mellem serotonin, noradrenalin og dopamin spiller en rolle i udviklingen af depression [7].

FIGUR 1 Dopaminerge nervebaner i den menneskelige hjerne. (Gengivet med tilladelse af Dansk Selskab for Klinisk Psykofarmakologi).

Rød: mesolimbiske nervebaner. Disse baner tænkes at have betydning for belønning og kognitive funktioner. Grøn: mesokortikale nervebaner. Disse baner har betydning for kognitive funktioner, herunder opmærksomhed og eksekutive funktioner. Blå: nigrostriatale nervebaner. Disse baner har betydning for vores motorik. Gul: tuberoinfundibulare nervebaner. Disse baner har betydning for neuroendokrin funktion.



Det er da også påvist, at lægemidler med direkte virkning på dopaminsystemet har effekt på depression. Nærværende artikel beskriver de studier, der belyser behandlingseffekten af udvalgte dopaminerge lægemidler på depression, samt hvilke områder der mangler viden på.

PRAMIPEXOL

En oplagt farmakologisk måde at påvirke dopaminsystemet på er direkte stimulering af dopaminreceptorerne D1-D5. Dopaminagonister med forskellige affiniteter til disse receptorer har været undersøgt til behandling af depression, og den bedste effekt med færrest bivirkninger fandtes ved pramipexol [8] (Tabel 1). Pramipexol er

en specifik agonist for D3-receptoren, der bl.a. findes i striatum, hvor den stimuleres via mesolimbiske dopaminerge baner fra det ventrale tegmentum [9] (Figur 1).

TABEL 1 Oversigt over de omtalte dopaminerge lægemidler, deres virkningsmekanismer, effektstørrelser og hyppige bivirkninger.

Lægemiddel	Virkningsmekanisme	Effektstørrelse	Bivirkninger
Pramipexol	D3-agonisme	Versus placebo RR = 1,77 [10]	Hovedpine, kvalme, døsigthed, svimmelhed, søvnbesvær
Bupropion	NAT- og DAT-genoptagsinhibition	Symptomreduktion Hedges' g = -2,02	Mundtørhed, søvnbesvær, hovedpine, kvalme
Selegilin	MAO B-inhibition	Versus placebo RR = 1,65 [17]	Svimmelhed, hovedpine, bradykardi, kvalme, let stigning i leverenzymmer
Centralstimulerende	Frigivelse af D + invertering af DAT	Methylphenidat vs. placebo RR = 1,38 [22]	Kvalme, mundtørhed, nedsat appetit, hovedpine, nervøsitet, søvnløshed
Atypiske antipsykotika	D2-, 5-HT _{2A} -, α2-antagonisme, m.m.	Augmentation vs. monoterapi RR = 1,38 [23]	Vægtøgning, sedation, autonome bivirkninger

D = dopamin; DAT = dopamintransporter; HT = hydroxytryptamin; MAO = monoaminoxidase; NAT = noradrenalintransporter; RR = responsrate.

I en metaanalyse af fem randomiserede kontrollerede studier (RCT) med i alt 504 patienter fandt man højere responsrater (RR) (> 50% reduktion i symptomratingskala) for pramipexol end for placebo (rateratio (RR): 1,77; 95% konfidens-interval (KI): 1,11-2,82), men ingen forskel i behandlingseffekt ift. selektive serotonin-genoptagelsesinhibitorer (SSRI) [10]. I det største (n = 174) af studierne sammenlignede man tre forskellige doser pramipexol (0,375 mg, 1 mg og 5 mg dagligt) med fluoxetin 20 mg hhv. placebo til behandling af moderat til svær depression [11]. Man fandt, at pramipexol 1 mg efter otte uger medførte større reduktion i Hamiltons Depression Rating Scale (HDRS) end placebo, men ikke større reduktion end fluoxetin, og at 5 mg medførte større reduktion i HDRS end fluoxetin. Kun pramipexol 5 mg medførte en højere RR end placebo. Der sås en større dropoutrate pga. bivirkninger i gruppen, der blev behandlet med pramipexol 5 mg, end i de andre grupper, hvilket blev tilskrevet den relativt hurtige optitrering til 5 mg (på 14 dage, sammenholdt med op til syv ugers optitrering i andre studier). De mest almindelige bivirkninger, som blev registreret, var hovedpine, kvalme, døsigthed, svimmelhed og søvnbesvær, hvilket er kendte bivirkninger af pramipexol.

Pramipexol bliver brugt til behandling af Parkinsons sygdom og restless legs-syndrom i Danmark. Tilsyneladende kan behandling for depression kræve højere doser end dem, der sædvanligvis bruges mod Parkinsons sygdom (maks. 3,15 mg), hvilket kræver forsigtighed ved optitreringen.

BUPROPION

I basalganglierne bliver dopamin genoptaget af dopamintransporteren (DAT), mens det i den præfrontale cortex primært er noradrenalintransporteren (NAT), der står for genoptagelsen. Serotonin-noradrenalin-genoptagelsesinhibitorer (SNRI), såsom duloxetin, hæmmer NAT og derved også præfrontal dopamingenoptagelse. Bupropion hæmmer både DAT og NAT og øger derved dopamintilgængeligheden i både mesolimbiske og mesokortikale pathways (Figur 1).

I et systematisk review med metaanalyse sammenlignede man bupropions effekt med hhv. placebo og andre antidepressiva, og man undersøgte desuden effekten af bupropion givet sammen med andre antidepressiva [12]. I metaanalysen inkluderedes 5 RCT'er (n = 2.127), og man fandt, at bupropion medførte større symptomreduktion (Hedges g: 2,02; 95% KI: 2,92-1,11) end placebo. Bupropion havde en effekt, som svarede til andre antidepressivas (herunder sertralins, fluoxetins og venlafaxins) og var desuden effektivt som add-on til andre antidepressiva (især SSRI). Hyppige bivirkninger var mundtørhed, søvnbesvær, hovedpine og kvalme. Byrden af bivirkninger fandtes at være sammenlignelig med byrden ved andre antidepressiva. Der sås faktisk vægttab og bedret seksuel tilfredshed ved behandling med bupropion alene og lindring af vægtrelaterede og

seksuelle bivirkninger af SSRI efter tillæg af bupropion.

Bupropion er i andre lande (bl.a. USA) godkendt til behandling af depression. I Danmark bruges depottabletten som understøttende behandling til rygeophør, da bupropion samtidigt hæmmer flere nikotinreceptorer. Som kombinationstablet med naltrexon bliver bupropion desuden brugt som behandling mod adipositas. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS) nævner bupropion til behandling af depression i de tilfælde, hvor vægtøgning eller seksuel dysfunktion ønskes undgået, men anbefaler ikke rutinemæssig brug af bupropion mod depression [13]. De amerikanske produktvejledninger foreslår en vedligeholdelsesdosis på 300 mg/døgn.

SELEGILIN

Dopamin bliver nedbrudt i neuronernes mitokondrier af enzymet monoaminoxidase B (MAO B). Selegilin er en irreversibel MAO B-hæmmer, der er påvist at have neuroprotektive egenskaber i substantia nigras dopaminerge neuroner [14]. Selegilin i højere doser hæmmer også MAO A, der i leveren nedbryder neurotransmitterne noradrenalin og serotonin samt tyramin. Tyramin er et amin, som er indeholdt i forskellige fødevarer og ved ophobning kan medføre hypertensive kriser, hvorfor behandling med den nonselektive MAO-hæmmer isocarboxazid kræver en tyraminfattig diæt [15].

I USA har Food and Drug Administration godkendt selegilin som transdermalt plaster til behandling af unipolar depression. I modsætning til peroral administration undgår den transdermale anvendelse hepatiske first-pass metabolisme, hvilket først og fremmest forhindrer ophobning af tyramin via nonselektiv hæmning af MAO A, men også dannelsen af selegilins primære metabolitter levometamfetamin og levoamfetamin [16]. Et stort dobbeltblindet RCT (n = 365) viste en moderat, men signifikant effekt af selegilin på depression med en RR-ratio på 1,65 (33%/20%) i forhold til placebogruppen [17]. I en metaanalyse af fem RCT'er (n = 1.189) fandt man, at selegilin reducerede depressive kernesymptomer, skyldfølelse, motorisk hæmning, selvmordstanker og seksuel dysfunktion [18].

Selegilin er i Danmark godkendt til tabletbehandling af Parkinsons sygdom [19]. I et ældre RCT [20] undersøgte man selegilintabletbehandling mod depression med et design, der indebar dosisøgning ved nonrespons. Selegilintabletbehandling medførte højere RR og symptomreduktion målt ved HDRS end placebo. Den dosis, der sædvanligvis ordineres til behandling af Parkinsons sygdom (10 mg dagligt), havde kun effekt hos en mindre gruppe af patienterne, mens resten profiterede af dosisøgning til maksimalt 50 mg dagligt, som generelt var velstået. Almindelige bivirkninger for peroralt givet selegilin er svimmelhed, hovedpine, bradykardi, kvalme og en let stigning i niveauet af leverenzymet [21]. Ved døgndoser over 20 mg bør tyraminholdige fødevarer undgås jf. nonselektiv MAO A-inhibition [16]. Selegilin kan ikke fås som plaster i Danmark.

CENTRALSTIMULERENDE LÆGEMIDLER

Centralstimulerende lægemidler øger tilstedeværelsen af dopamin i synapsekløften, f.eks. inducerer dexamfetamin dopaminfrigivelse via frigivelse fra intracellulære vesikler og invertering af funktionen af DAT. I en nyere networkmetaanalyse undersøgte man 37 studier af forskellige centralstimulerende lægemidler og fandt, at man med methylphenidat som det eneste opnåede en signifikant forskel i RR (RR: 1,38; 95% KI: 1,03-1,84) sammenlignet med placebo [22]. I halvdelen af studierne af methylphenidat (7/14) undersøgte man effekten af methylphenidat som tillæg til bestående antidepressiv behandling (bl.a. SSRI). Det taler for, at methylphenidat kan have sin plads i at fremskynde en antidepressiv effekt i kombination med SSRI, men evidensen er beskedent.

ATYPISKE ANTIPSYKOTIKA

I modsætning til ovennævnte stoffer virker antipsykotika bl.a. ved at hæmme D2-receptoren, hvilket umiddelbart virker paradoksalt. Mekanismen for den øgede antidepressive effekt ved augmentation med atypiske antipsykotika er muligvis en øget præfrontal frigivelse af dopamin, serotonin og noradrenalin via D2-autoreceptor-, $\alpha 2$ -, og 5-HT_{2A}-blokade [23]. En metaanalyse med 11 RCT (n = 3.341) viste en højere RR (RR: 1,38; 95% KI: 1,25-1,53) ved kombinationen af antidepressiva og atypiske antipsykotika end ved antidepressiva alene [24]. Metaregression viste, at antallet af tidligere fejlslagne antidepressive behandlinger korrelerede med remissionsraten af den antipsykotiske augmentation. Det vil sige, at jo mere behandlingsrefraktær en patient var, desto større effekt kunne man forvente ved kombinationen med antipsykotika.

DISKUSSION

Udgangspunktet i denne artikel er, at anhedoni er et centralt domæne i det kliniske billede for depression og reducerer sandsynligheden for behandlingsrespons, hvorfor lægemidler, der specifikt reducerer anhedoni, kunne øge behandlingsresponsen for visse patientgrupper. Der er imidlertid kun få studier, der direkte har undersøgt lægemidlers effekt på anhedoni. I et review fandt man effekt af SSRI, SNRI, agomelatin og bupropion mod anhedoni og så en større effekt af de to sidstnævnte medikamenter, men metodisk heterogenitet gør direkte sammenligning vanskelig [25]. Hos patienter med Parkinsons sygdom reducerer pramipexol anhedoni [26], mens selegilin mærkeligt nok ikke synes at have denne effekt [27]. Et dobbeltblindet studie viste, at syv dages behandling med bupropion øgede raske forsøgspersoners neurale respons i en situation, der involverede forventning, målrettet indsats og nydelse [28]. Pramipexol øger konnektiviteten i det belønningsrelaterede cingulo-operkulære netværk hos raske [29], hvilket underbygger dets potentiale til at reducere anhedoni. Om lægemidler med direkte virkning på dopaminsystemet medfører bedre behandlingsrespons på depression hos patienter med højere niveau af anhedoni, mangler at blive udforsket nøjere.

Der er nogen evidens for, at dopaminerge lægemidler er effektive til behandling af depression enten som monoterapi eller som augmentation af bestående antidepressiv behandling. Pramipexol, bupropion og selegilin bliver i andre lande anvendt i varierende grad enten godkendt til dette formål eller off-label. Augmentation med antipsykotika kan have sin plads i behandlingsresistent depression, mens behandling med centralstimulerende lægemidler bør forbeholdes de få tilfælde, hvor hurtigt behandlingsrespons er afgørende. Ifølge Sundhedsstyrelsen kan enhver læge iværksætte off-label behandling, forudsat at de godkendte lægemidler er afprøvede, og der foreligger en lægefaglig vurdering af, at netop den pågældende patient vil have gavn af lægemidlet [30]. Vi anbefaler, at patienter, der ikke responderer på godkendte lægemidler mod depression, henvises til en speciallæge i psykiatri.

Korrespondance *Daniel Burmester*. E-mail: daniel.burmester@regionh.dk

Antaget 7. september 2021

Publiceret på ugeskriftet.dk 22. november 2021

Interessekonflikter ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Taksigelser *Jimmi Nielsen*, Dansk Selskab For Psykofarmakologi, takkes for tilladelse til brug af illustration af dopaminerge nervebaner.

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2021;183:V06210490

SUMMARY

Dopaminergic drugs in the treatment of depression

Daniel Burmester, Carl Michael von Buchwald & Poul Videbech

Ugeskr Læger 2021;183:V06210490

A significant proportion of patients with depression do not respond to classic antidepressants addressing serotonergic or noradrenergic neurotransmission. Certain clinical features of depression seem to involve dopaminergic neurotransmission. Although medications with specific dopaminergic actions are used in the treatment of depression in other countries (e.g. the United States), these drugs are rarely mentioned in Danish treatment guidelines. This review aims at comprehending current dopaminergic treatment strategies and future directions in this field.

REFERENCER

1. Bertelsen A. WHO ICD-10 - psykiske lidelser og adfærdsmæssige forstyrrelser: klassifikation og diagnostiske kriterier. Munksgaard Danmark, 2000.
2. Vestergaard SV, Rasmussen TB, Stallknecht S et al. Occurrence, mortality and cost of brain disorders in Denmark: a population-based cohort study. *BMJ Open* 2020;10:e037564.
3. Den Nationale Rekommandationsliste Antidepressiva til unipolar depression. Sundhedsstyrelsen, 2019:1-36.
4. Rush JA, Trivedi MH, Wisniewski SR et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2006;163:1905-17.
5. Vrieze E, Pizzagalli DA, Demyttenaere K et al. Reduced reward learning predicts outcome in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2013;73:639-45.
6. Belujon P, Grace AA. Dopamine system dysregulation in major depressive disorders. *Int J Neuropsychopharmacol* 2017;20:1036-46.
7. Yadid G, Friedman A. Dynamics of the dopaminergic system as a key component to the understanding of depression. *Prog Brain Res* 2008;172:265-86.
8. Hori H, Kunugi H. Dopamine agonist-responsive depression. *Psychogeriatrics* 2013;13:189-95.
9. Black KJ, Hershey T, Koller JM et al. A possible substrate for dopamine-related changes in mood and behavior: prefrontal and limbic effects of a D3-preferring dopamine agonist. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:17113-8.
10. Tundo A, de Filippis R, De Crescenzo F. Pramipexole in the treatment of unipolar and bipolar depression. A systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2019;140:116-25.
11. Corrigan MH, Denahan AQ, Eugene Wright C et al. Comparison of pramipexole, fluoxetine, and placebo in patients with major depression. *Depress Anxiety* 2000;11:58-65.
12. Patel K, Allen S, Haque MN et al. Bupropion: a systematic review and meta-analysis of effectiveness as an antidepressant. *Ther Adv Psychopharmacol* 2016;6:99-144.
13. RADS. Behandlingsvejledning inklusiv lægemiddelrekommandation for medicinsk behandling af unipolar depression. RADS, 2015:1-10.
14. Szök& É, Tábi T, Riederer P, Vécsei L et al. Pharmacological aspects of the neuroprotective effects of irreversible MAO-B inhibitors, selegiline and rasagiline, in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2018;125:1735-49.
15. Larsen JK, Krogh-Nielsen L, Brøsen K. Anvendelse af monoaminooxidasehæmmeren isocarboxazid ved behandlingsresistent depression. *Ugeskr Læger* 2015;177:V06150499.
16. Lee KC, Chen JJ. Transdermal selegiline for the treatment of major depressive disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2007;3:527-37.
17. Amsterdam JD. A double-blind, placebo-controlled trial of the safety and efficacy of selegiline transdermal system without dietary restrictions in patients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2003;64:208-14.
18. Robinson DS, Gilmore ML, Yang Y et al. Treatment effects of selegiline transdermal system on symptoms of major depressive

- disorder: a meta-analysis of short-term, placebo-controlled, efficacy trials. *Psychopharmacol Bull* 2007;40:15-28.
19. Østergaard K, Henriksen T. Dopaminagonister. <https://pro.medicin.dk/Laegemiddelgrupper/grupper/235050>. (12. maj 2021).
 20. Mann JJ, Aarons SF, Wilner PJ et al. a controlled study of the antidepressant efficacy and side effects of (–)-deprenyl: a selective monoamine oxidase inhibitor. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:45–50.
 21. Lægemedelstyrelsen. Eldepryl, tabletter 5 mg og 10 mg. 2018. http://produktresume.dk/AppBuilder/logging_redirect/http%253A%252F%252Fspcweb.dkma.dk%252FSPCREPL%252FHuman%252FE%252FEldepryl%252C%252520tabletter%2525205%252520mg%252520og%25252010%252520mg.doc?button=S%C3%B8g&entity_id=43ca9c5bc3dfec7b418cf4f3d8728134&entity_type=productresume&q=eldepryl&rank=0&type=&utf8=%E2%9C%93 (31. aug 2021).
 22. Bahji A, Mesbah-Oskui L. Comparative efficacy and safety of stimulant-type medications for depression: a systematic review and network meta-analysis. *J Affect Disord* 2021;292:416-23.
 23. Blier P, Szabo ST. Potential mechanisms of action of atypical antipsychotic medications in treatment-resistant depression and anxiety. *J Clin Psychiatry* 2005;66(suppl. 8):30-40.
 24. Wang HR, Woo YS, Ahn HS et al. Can atypical antipsychotic augmentation reduce subsequent treatment failure more effectively among depressed patients with a higher degree of treatment resistance a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2015;18:1-10.
 25. Cao B, Zhu J, Zuckerman H et al. Pharmacological interventions targeting anhedonia in patients with major depressive disorder: a systematic review. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* 2019;92:109-17.
 26. Lemke MR, Brecht HM, Koester J, Reichmann H. Effects of the dopamine agonist pramipexole on depression, anhedonia and motor functioning in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2006;248:266-70.
 27. Miura S, Kida H, Nakajima J et al. Anhedonia in Japanese patients with Parkinson's disease: analysis using the Snaith-Hamilton Pleasure Scale. *Clin Neurol Neurosurg* 2012;114:352-5.
 28. Dean Z, Horndasch S, Giannopoulos P, McCabe C. Enhanced neural response to anticipation, effort and consummation of reward and aversion during bupropion treatment. *Psychol Med* 2016;46:2263-74.
 29. Bellucci G, Münte TF, Park SQ. Resting-state dynamics as a neuromarker of dopamine administration in healthy female adults. *J Psychopharmacol* 2019;33:955-64.
 30. Gøthgen I, Husted A, Schmidt J. Off-label brug, magistrelle lægemidler og lægemidler på udleveringstilladelser. *Ration Farmakoter* 2015;8:4.