

11.10 Augmentation mit anderen Substanzen

Buspiron

Buspiron ist ein Azaspirodecanedion, das als partieller Serotoninagonist am 5-HT_{1A}-Rezeptor wirkt. Buspiron hat möglicherweise antidepressive Eigenschaften, wenn es in einer Monotherapie bei depressiven Patienten verordnet wird (Rickels et al. 1991). Nachdem kasuistische Mitteilungen eine Potenzierung des antidepressiven Effekts von SSRIs durch Buspiron beschrieben hatten, wurden offene Studien (Dimitriou und Dimitriou 1998; Joffe und Schuller 1993) über die Wirksamkeit einer Buspironaugmentation von SSRIs bei therapieresistenter Depression durchgeführt und kamen zu dem Ergebnis, dass die Buspironaugmentation (20–30mg/d) von SSRIs eine nützliche Alternative bei therapieresistenten Depressionen darstellen könnte. Zusammenfassend haben die bisher veröffentlichten offenen Studien die Wirksamkeit einer Buspiron-Augmentationstherapie mit einer Responderrate von 43–100 % gezeigt. Eine randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte Studie zur Buspironaugmentation an 119 Patienten mit Nonresponse auf eine 4-wöchige Monotherapie mit Fluoxetin bzw. Citalopram zeigte jedoch keinen Unterschied in der Responderrate im Vergleich zur Plazebogruppe (51 % bzw. 47 %) (Landen et al. 1998).

Antikonvulsiva

Alle Antikonvulsiva (Valproinsäure, Carbamazepin, Lamotrigin, Gabapentin), die in der Phasenprophylaxe bipolar affektiver Störungen eingesetzt werden, werden gelegentlich auch in der Augmentationsbehandlung therapieresistenter unipolarer Depressionen verwendet. Valproat erwies sich in Kasuistiken bzw. einer nichtkontrollierten Studie als antidepressiv wirksam (Davis et al. 1996; Kemp 1992). Bisher wurde eine plazebokontrollierte, doppelblinde Untersuchung zu Valproat bei 43 bipolar depressiven Patienten über 8 Wochen durchgeführt. In der Intent-to-treat-Analyse zeigten dabei 43 % der mit Valproat im Vergleich zu 27 % der mit Plazebo behandelten Patienten eine Remission. Für eine statistisch relevante Aussage war jedoch die Anzahl der Patienten in dieser explorativen Studie zu gering (Sachs et al. 2002). Carbamazepin ist ebenfalls auf seine antidepressive Wirksamkeit untersucht worden, erscheint aber hierbei dem Lithium unterlegen (Ballenger 1988). Die antidepressive Wirksamkeit von Lamotrigin als Augmentation bei therapieresistenter Depression ist bisher in einigen Fallserien und offenen Studien (Barbee und Jamhour 2002; Rocha und Hara 2003) belegt, erste plazebokontrollierte Doppelblindstudien ergaben jedoch

keine signifikanten Unterschiede zu einer Paroxetin- (Norman et al. 1988) bzw. Fluoxetin-Monotherapie (Barbosa et al. 2003). Die antidepressive Wirksamkeit von Lamotrigin bei bipolaren Depressionen ist gut dokumentiert (Calabrese et al. 1999). Eine Übersicht über den Einsatz von Antikonvulsiva in der Augmentation der antidepressiven Medikation findet sich bei Dietrich und Emrich (1998).

Augmentation mit dopaminergen Substanzen

Die Augmentation mit dopaminergen Substanzen stellt eine interessante Strategie in der Behandlung therapieresistenter depressiver Störungen dar. Bouckoms und Mangini (1993) berichten in einer offenen Studie über einen positiven Effekt von Pergolid (0,25–2 mg/d) in der Augmentation einer antidepressiven Behandlung. Darüber hinaus gibt es Berichte über die Wirksamkeit einer antidepressiven Augmentation mit den dopaminergen Substanzen Amantadin (200–400 mg/d) (Michelson et al. 2000), Bromocriptin (Inoue et al. 1996) und Pramipexol (0,375–0,75 mg/d) (Sporn et al. 2000). Eine prospektive Studie von Pramipexol (durchschnittliche Dosierung 0,84 mg/d) in der Augmentation von TCAs und SSRIs zeigt eine 55 %ige Responserate bei 31 stationär behandelten Patienten mit uni- oder bipolarer Depression (Lattanzi et al. 2000). Wie bei einer Reihe anderer Augmentationsstrategien sind die meisten der bisher vorliegenden Studien unkontrolliert und beinhalten eine relativ geringe Fallzahl (Cassano et al. 2005). In einer randomisierten plazebokontrollierten Doppelblindstudie augmentierten Cusin et al. (2013) 60 ambulante SSRI- und SSNRI-Nonresponder entweder mit bis zu 2 mg Pramipexol oder Plazebo. Die Autoren stellten dabei bezüglich einzelner Parameter mäßige, aber statistisch signifikante Vorteile der Pramiprexolaugmentation vs. Plazebo fest, bezüglich des Responderanteils ergab sich für die Pramiprexolgruppe eine numerische, jedoch statistisch nicht signifikante Überlegenheit (40 % vs. 23 %). Die Autoren schließen daraus, dass eine Pramiprexolaugmentation von ca. 1,5 mg/d eine sichere und möglicherweise wirksame Behandlungsalternative bei therapieresistenten Depressionen darstellt. Ein zusätzlicher Vorteil dopaminergischer Substanzen in der Augmentation der Antidepressiva könnte in der Besserung der SSRI-induzierten sexuellen Dysfunktion liegen.

Yohimbin

Eine aufgrund theoretischer Überlegungen sehr interessante Kombination – nämlich die eines trizyklischen Antidepressivums mit Yohimbin, einer primär Alpha-2-Rezeptor-blockierenden Substanz – zeigte bei der Behandlung therapieresistenter depressiver Patienten bisher keine therapeutische Wirksamkeit (Charney et al. 1986; Schmauß et al. 1988).

Folat und S-Adenosyl-Methionin

Folat und S-Adenosyl-Methionin sind Substanzen, die in Methylierungsprozessen im Gehirn stark involviert sind. Diese Substanzen sind intensiv in der Depressionsbehandlung untersucht worden, und aus der Literatur lassen sich gewisse antidepressive Eigenschaften dieser Substanzen feststellen (Bressa 1994; Erbe und Pellert 2014; Papakostas et al. 2003; 2010, 2012a,b; Schmauß 1983; Spillmann und Fava 1996). Resler et al. 2008 konnten in einer kleinen (n = 27) RCT-Studie die therapeutische Überlegenheit einer SSRI-Methylfolat-Augmentation (20 mg Fluoxetin + 10 mg Methylfolat) über eine Fluoxetin-Monotherapie zeigen. Aktuell existieren eine offene (Alpert et al. 2004) und 2 randomisierte kontrollierte Studien (Papakostas et al. 2010, 2012a) zur Wirksamkeit einer SAME- bzw. Folat-Augmentation zur Behandlung therapieresistenter depressiver Patienten. In einer ersten RCT-Studie augmentierten Papakostas et al. (2010) SAME in einer Dosierung von 2 x 800 mg/d vs. Placebo bei 73 SSRI-Nonrespondern über 6 Wochen. Die Responderaten lagen für SAME bei 36,1 % vs. 17,6 % für Placebo, die Remissionsraten lagen bei 25,8 % vs. 11,7 %. Diese Unterschiede waren statistisch signifikant und klinisch bedeutsam. In einer zweiten RCT-Studie untersuchten Papakostas et al. 2012a die Wirkung einer L-Methylfolat-Augmentation bei SSRI-Nonrespondern mit dem Ergebnis, dass lediglich 15 mg/d, jedoch nicht 7,5 mg/d L-Methylfolat bei SSRI-Nonrespondern einen zusätzlichen antidepressiven Effekt im Vergleich zu Placebo besitzen (SSRI + 15 mg L-Methylfolat: 32 % Responder; SSRI + Placebo 15 % Responder). Unerwünschte Arzneimittelwirkungen waren unter der L-Methylfolat-Augmentation nicht häufiger zu beobachten als unter der Placeboaugmentation.

Literatur

- Alpert JE, Papakostas G; Mischoulon D et al (2004) S-adenosyl-L-methionine (SAME) as an adjunct for resistant major depressive disorder: an open trial following partial or nonresponse to selective serotonin reuptake inhibitors or venlafaxine. *J Clin Psychopharmacol* 24:661-664
- Ballenger JC (1988) The clinical use of carbamazepine in affective disorders. *J Clin Psychiatry (Suppl)* 49:13-19
- Barbee JG, Jamhour NJ (2002) Lamotrigine as an augmentation agent in treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 63 (Suppl 8):737-741
- Barbosa L, Berk M, Vorster M (2003) A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of augmentation with lamotrigine or placebo in patients concomitantly treated with fluoxetine for resistant major depressive episodes. *J Clin Psychiatry* 64:403-407
- Boukoms A, Mangini L (1993) Pergolide: an antidepressant adjuvant for mood disorders? *Psychopharmacol Bull* 29:207-211

- Bressa GM (1994) S-adenosyl-L-methionine (SAME) as antidepressant: meta-analysis of clinical studies. *Acta Neurol Scand Suppl* 154:7-14
- Calabrese JR, Suppes T, Sachs GS (1999) A double blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. *J Clin Psychiatry* 60:79-88
- Cassano P, Lattanzi L, Fava M et al (2005) Ropinirole in treatment-resistant depression: a 16-week pilot study. *Can J Psychiatry* 50:357-360
- Charney DS, Price LH, Heninger GR (1986). Desipramine-Yohimbine combination treatment for refractory depression. *Arch Gen Psychiatry* 43:1155-1161
- Davis LL, Kabel D, Patel D et al (1996) Valproate as an antidepressant in major depressive disorder. *Psychopharmacol Bull* 32:647-652
- Dimitriou EC, Dimitriou CE (1998) Buspirone augmentation of antidepressant therapy. *J Clin Psychopharmacol* 18:465-469
- Erbe S, Pellert UN (2014) Folate in der Depressionsbehandlung. *Fortschr Neurol Psychiatr* 82:78-83
- Inoue T, Tsuchiya K, Miura J et al (1996) Bromocriptine treatment of tricyclic and heterocyclic antidepressant-resistant depression. *Biol Psychiatry* 40:151-153
- Joffe RT, Schuller DR (1993) An open study of buspirone augmentation of serotonin reuptake inhibitors in refractory depression. *J Clin Psychiatry* 54:269-271
- Kemp LI (1992) Sodium valproate as an antidepressant. *Br J Psychiatry* 160:121-123
- Landen M, Bjorling G, Agren H et al (1998) A randomized, double-blind, placebocontrolled trial of buspirone in combination with an SSRI in patients with treatment refractory depression. *J Clin Psychiatry* 59: 664-668
- Lattanzi L, Cassano P, Dell’Osso L et al (2000) Adjunctive pramipexole in treatment resistant depression. Presented at the 39th annual meeting of the American College of Neuropsychopharmacology Dec 10-14 San Juan, Puerto Rico
- Michelson D, Bancroft J, Targum S et al (2000) Female sexual dysfunction associated with antidepressant administration: a randomized, placebo-controlled study of pharmacologic intervention. *Am J Psychiatry* 157:239-243
- Norman TR, Sartor DM, McIntyre IM (1988) Clinical and experimental studies on the potentiation of antidepressant drugs by thyroid hormones. *Med Sci Res* 16:545-550
- Papakostas GI, Alpert JE, Fava M (2003) SAME in the treatment of depression: a comprehensive review of the literature. *Curr Psychiatry Rep* 5:460-466
- Papakostas GI, Mischoulon D, Shyu I et al (2010) S-Adenosyl methionine (SAME) augmentation of serotonin reuptake inhibitors for antidepressant nonresponders with major depressive disorder: a double-blind, randomized clinical trial. *Am J Psychiatry* 167:942-948
- Papakostas GI, Shelton RC, Zajecka JM (2012a) L-Methylfolate as adjunctive therapy for SSR-resistant major depression: results of two randomized, double-blind, parallel-sequential trials. *Am J Psychiatry* 169:1267-1274
- Papakostas GI, Cassiello CF, Iovieno N (2012b) Folates and S-Adenosylmethionine for major depressive disorder. *Can J Psychiatry* 57:406-413

- Resler G, Lavie R, Campos J et al (2008) Effect of folic acid combined with fluoxetine in patients with major depression on plasma homocysteine and vitamin B12, and serotonin levels in lymphocytes. *Neuroimmunomodulation* 15:145-152
- Rickels K, Amsterdam JD, Clary C et al (1991) Buspirone in major depression: a controlled study. *J Clin Psychiatry* 52:34-38
- Rocha FL, Hara C (2003) Lamotrigine augmentation in unipolar depression. *Int Clin Psychopharmacol* 18:97-99
- Sachs G, Collins MA, Altshuler L et al (2002) Divalproex sodium versus placebo for the treatment of bipolar depression. *APA Syllabus & Proceedings Summary*
- Schmauß M (1983) Miscellaneous new developments. In: Hippus H, Winokur G (Hrsg) *Psychopharmacology* 1, part 2, *Clinical psychopharmacology Excerpta Medica*. Amsterdam NL, S 178-185
- Schmauß M, Laakmann G, Dieterle D (1988) Effects of alpha-receptor blockade in addition to tricyclic antidepressants in therapy resistant depression. *J Clin Psychopharmacol* 8:108-111
- Spillmann M, Fava M (1996) S-adenosylmethionine (Ademetionine) in psychiatric disorders: historical perspective and current status. *CNS Drugs* 6:416-425
- Sporn J, Ghaemi SN, Sambur MR et al (2000) Pramipexole augmentation in the treatment of unipolar and bipolar depression: a retrospective chart review. *Ann Clin Psychiatry* 12:137-140