

Pramipexol bij bipolaire depressie: een literatuurstudie en klinische aanbevelingen

V. Dionys, P. Sienaert

Achtergrond	Bipolaire depressie is een veelvoorkomend klinisch probleem en vormt een uitdaging in de praktijk door de geringe therapeutische mogelijkheden.
Doel	Een overzicht geven van het beschikbare onderzoek naar het effect van pramipexol bij bipolaire depressie en klinische aanbevelingen formuleren.
Methode	Literatuuronderzoek, waarbij auteurs van geïncludeerde studies werden gecontacteerd met de vraag naar hun klinische ervaringen met PPX.
Resultaten	Er werden 4 meta-analyses/systematic reviews, 2 RCT's, 1 openlabelonderzoek, 2 naturalistische studies en 2 retrospectieve studies geïncludeerd. De eerste RCT toonde een significant hogere respons in vergelijking met placebo (67% vs. 20%), maar niet voor remissie (20% vs. 16%). Een tweede RCT rapporteerde een hogere respons- en remissieresultaten bij pramipexol in vergelijking met placebo (60% vs. 9%; 40% vs. 9%). Pramipexol werd algemeen goed verdragen.
Conclusie	De rol van pramipexol bij therapieresistente depressie lijkt veelbelovend, maar blijft beperkt onderzocht. Er is behoefte aan meer gerandomiseerd onderzoek.

De bipolaire stoornis is een invaliderende aandoening met een belangrijke psychosociale en economische impact (Miller e.a. 2014). In het klinisch beeld staat de depressieve fase meer dan de (hypo)manie op de voorgrond en veroorzaakt meer lijden voor de patiënten en hun familie. Patiënten kampen significant meer met (subsyndromale) depressieve symptomen (Behrendt-Moller e.a. 2019). Depressieve episodes duren doorgaans langer dan manische episodes (Miller e.a. 2014).

Ondanks de hoge prevalentie en de aanzienlijke impact van depressieve morbiditeit blijven de behandelopties beperkt. Tot één derde van de patiënten met bipolaire stoornis reageert niet op eerste- en tweedelijnsbehandelingen (Behrendt-Moller e.a. 2019). De multidisciplinaire richtlijn bipolaire stoornissen beveelt gebruik van lithium, lamotrigine, tranylcypromine en ECT aan (Kupka e.a. 2015).

Daarnaast worden verschillende mogelijkheden voor moeilijk te behandelen bipolaire depressie beschreven, zoals schildklierhormoon, lichttherapie en transcraniële magnetische stimulatie, maar robuuste wetenschappelijke onderbouwing ontbreekt. Pramipexol (PPX) is een

van de gesuggereerde alternatieven. PPX is een dopaminagonist met selectieve activiteit op dopaminereceptoren die behoren tot de D₂-receptorsubfamilie (D₂-, D₃-, D₄-receptorsubtypen). Het heeft een grotere affiniteit voor de D₃- dan voor de D₂-receptor en werkt op zowel pre- als postsynaptische receptoren (Wilson e.a. 2020). PPX wordt voornamelijk gebruikt als behandeling voor het restlesslegssyndroom (RLS) en de ziekte van Parkinson (PD) (Wilson e.a. 2020), maar het zou tevens antidepressieve effecten hebben, door potentiëring van dopaminereceptoren in het mesolimbische systeem, betrokken bij de motorische en anhedonische symptomen van depressie (Fawcett e.a. 2016; Wilson e.a. 2020).

Wij geven in dit artikel een overzicht van het wetenschappelijk bewijs voor het gebruik van PPX bij de behandeling van de bipolaire depressie en trachten klinische aanbevelingen te formuleren.

Werkingsmechanisme

Ten eerste lijken de prefrontale cortex (PFC) en mesolimbisch gebied een rol te spelen bij het effect van PPX. Black e.a. (2002) toonden een verminderde cerebrale activiteit in de orbitofrontale cortex (OFC) en subge-

AUTEURS

Valérie Dionys, ten tijde van het schrijven van dit artikel arts in opleiding tot psychiater, KU Leuven.

Pascal Sienaert, psychiater en psychotherapeut, zorgprogramma stemmingsstoornissen, afd. ECT en Neuromodulatie, campus Kortenberg, en hoogleraar Psychiatrie, UPC, KU Leuven.

Correspondentie

Dr. Valérie Dionys (valeriedionys@gmail.com).

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 21-4-2021.

Citeren

Tijdschr Psychiatr. 2021;63(9):658-664

nuele cortex cingularis anterior (sgAC) na toediening van PPX bij primaten. Mah e.a. (2011) toonden relatieve reducties in regionaal metabolisme in de OFC, anteriore mediale prefrontale cortex (amPFC) en ventrolaterale prefrontale cortex (vLPFC) bij patiënten met BD. Dit zijn regio's met verhoogde cerebrale metabolische activiteit bij BD (Burdick e.a. 2012).

PPX is zeer specifiek voor D₃- en D₂-receptoren (Wilson e.a. 2020). D₂-receptoren zijn gelokaliseerd in hersengebieden die cruciaal zijn voor hogere cognitieve processen. Burdick e.a. (2012) toonden een significant effect van PPX op aandacht en werkgeheugen gerelateerd aan de prefrontale corticale functie bij euthyme patiënten met een bipolaire stoornis.

D₃-receptoren komen voornamelijk tot expressie in de mesocorticolimbische dopamineroute, die verhoogde activering vertoont tijdens impulsieve besluitvorming (Burdick e.a. 2014). De subanalyse van Burdick e.a. (2014) toonde een significant grotere neiging om meer risicovolle keuzes te maken bij taakgebonden beloningen, zonder uitlokken van (hypo)manie tijdens PPX-behandeling. Dit komt overeen met eerdere rapportage van door DA-agonisten geïnduceerde stoornissen in de impulsbeheersing (Wilson e.a. 2020).

Ten tweede noemden Fawcett e.a. (2016) zowel neuroprotectieve als neurorestoratieve effecten van dosisafhankelijke PPX op de dopaminefunctie bij diermodellen, o.a. na inductie van aangeleerde hulpeloosheid (gedragsanaloog van anhedonie en depressie). Een dosisafhankelijk effect van PPX wordt verklaard doordat bij een lage dosis D₃-presynaptische autoreceptoren worden geactiveerd en hogere doses de postsynaptische receptoren activeren.

PPX kan ook een rol spelen in de immunologische mechanismen van de hersenen. PPX verzwakt de ontwikkeling van experimentele auto-immune encefalomyelitis bij muizen. D₃-receptoren zijn te vinden in CD4-positieve T-cellen, betrokken bij immuunresponsen (Escalona & Fawcett 2017). Felger en Treadway 2017 identificeerden ontstekingsgerelateerde connectiviteit

tussen ventrale striatum en ventromediale prefrontale cortex (vmPFC) gecorreleerd met anhedonie. De selectieve expressie van D₃-receptoren in de mesolimbische gebieden werd als doelwit gesuggereerd bij behandeling van therapieresistente depressie, waarbij anhedonische symptomen kunnen persisteren door inflammatoire cytokines (Felger & Treadway 2017).

METHODE

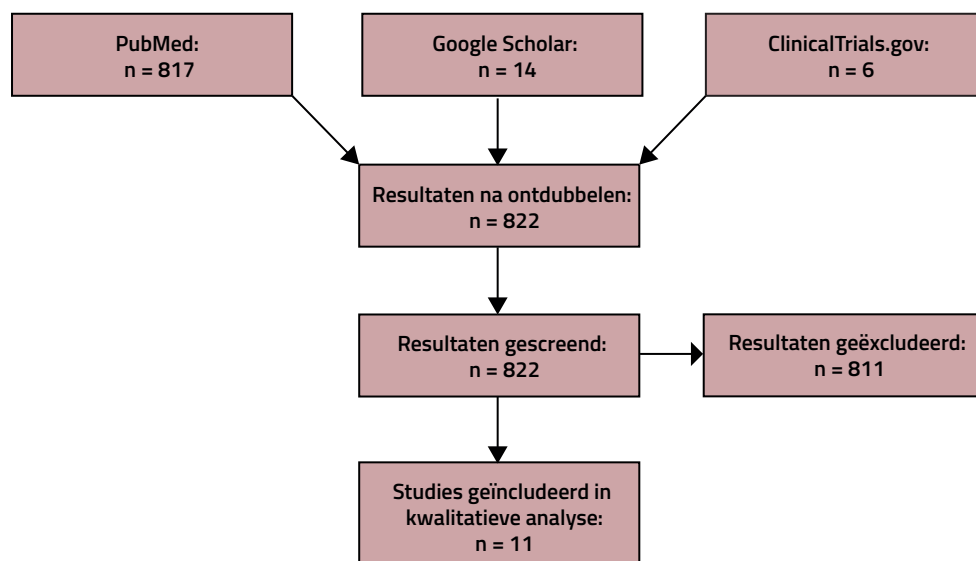
We doorzochten de Medeline-database en Google Scholar naar klinische trials en publicaties in het Engels, Nederlands en Frans, uit de periode 1966 tot januari 2021, met zoektermen en MeSH-termen 'bipolar disorder', 'mood disorder', 'depressive disorder', 'pramipexole' en 'dopamine agonist'. Van de gevonden referenties screenen we titels en samenvattingen op de volgende inclusiecriteria. De studie was: 1. een meta-analyse, gerandomiseerde gecontroleerde studie (RCT), open-labelstudie, retrospectieve studie of naturalistische studie, waarbij 2. de onderzochte patiëntenpopulatie een diagnose had van een bipolaire I- of bipolaire II-depressie. Indien zowel unipolaire als bipolaire depressie werd geïnccludeerd, werden de resultaten van bipolaire depressie apart geanalyseerd en gepresenteerd. 3. De patiënten hadden niet gereageerd op minstens 1 adequate behandeling met antidepressivum of stemmingsstabilisator, en 4. PPX werd gebruikt als monotherapie of als toevoeging bij een lopende behandeling. 5. Ten slotte diende een gestandaardiseerde uitkomstmaat gebruikt te zijn.

Daarnaast contacteerden we de auteurs van geïnccludeerde studies en vroegen naar hun klinische ervaring met en hun gebruik van PPX bij bipolaire depressie, in een poging klinische aanbevelingen te formuleren.

RESULTATEN

De zoekstrategie leverde 822 mogelijk relevante artikelen, waarvan er uiteindelijk 11 voldeden aan de inclu-

Figuur 1. Zoekstrategie



siecriteria. 4 van deze resultaten waren meta-analyses en 7 van deze artikelen waren klinische studies: 2 RCT's, 1 openlabelstudie, 2 retrospectieve studies en 2 naturalistische studies (zie **figuur 1**). De karakteristieken en belangrijkste resultaten van de 7 studies zijn weergegeven in **tabel 1-3**.

Gerandomiseerde gecontroleerde studies

In de studie van Goldberg e.a. (2004) werden 22 poliklinische patiënten met een bipolaire depressie, die niet had gereageerd op minstens twee antidepressiva gecombineerd met een stemmingsstabilisator, willekeurig toegewezen aan toevoeging van PPX of placebo. Het

Tabel 1. Augmentatie met pramipexol (PPX) bij therapieresistente depressie: experimentele studies

Auteurs, jaar	Opzet, duur (weken)	Diagnose	Leeftijd (jaar); % vrouwen	Aantal PPX/ placebo	Gem. dosis PPX mg/dag (SD)	Klinische schalen, aanvangsscore	Primaire uitkomst
Goldberg e.a. 2004	Dubbel-blinde RCT, 6	15 BPI; 7 BPII	42,1; 50	12/10	1,7 (SD 1,3)	PPX: HDRS: 20,2 (SD 5,9) YMRS: 5,2 (SD 2,5) Placebo: HDRS: 19,3 (SD 4,7) YMRS: 3,9 (SD 2,6)	PPX: HDRS: Respons: n = 8 (67%) HDRS: Remissie: n = 2 (17%) YMRS: 4,4 (SD 4,6) Placebo: HDRS: Respons: n = 2 (20%) HDRS: Remissie: n = 1 (10%) YMRS: 2,0 (SD 2,2)
Zarate e.a. 2004	Dubbel-blinde RCT, 6	21 BPII	51,2; 70	10/11	1,7 (SD 0,9)	PPX: MADRS: 33,8 (SD 5,4) HDRS: 26,9 (SD 7,5) Placebo: MADRS: 31,9 (SD 3,4) HDRS: 27,5 (SD 5,2)	PPX: MADRS: Full respons: n = 6 (60%) MADRS: Partiële respons: n = 8 (80%) MADRS: Remissie: n = 4 (40%) Placebo: MADRS: Full respons: n = 1 (9%) MADRS: Partiële respons: n = 2 (18%) MADRS: Remissie: n = 1 (9%)
Hori & Kunugi 2012	Open-labelstudie, 12	12 UP; 5 BPII	BPII: 39,6; 60	17/0	BPII: 2 mg (SD 0,9)	PPX: HDRS-21: 19,4 (SD 3,8) CGI-S: 4,5 (SD 0,7)	HDRS: Respons: n = 12 (71%) HDRS: Remissie: n = 10 (58,8%)

BP: bipolaire stoornis; UP: unipolaire depressieve stoornis; RCT: gerandomiseerde gecontroleerde studie; SD: standaarddeviatie; HDRS: Hamilton Depression Rating Scale; MADRS: Montgomery Åsberg Depression Rating Scale; YMRS: Young Mania Rating Scale.

Tabel 2. Augmentatie met pramipexol (PPX) bij therapieresistente depressie: naturalistische prospectieve observationele studie (korte en langdurige follow-up)

Auteurs, jaar	Duur (weken)	Gem. dosis PPX mg/dag (SD)	Diagnose	Leeftijd (jaar); % vrouwen	Klinische schalen, aanvangsscore	Primaire uitkomst
Lattanzi e.a. 2002	16	0,95 (SD 0,32)	31 totaal; 6 BPI; 11 BPPI; 14 UP	53,7; 68	MADRS: 33,3 (SD 8,4) CGI: 4,6 (SD 0,8)	MADRS: 13,9 (SD 11,5) Respons Tot: n = 21 (68%) BPI: n = 5 (83,3%) BPPI: n = 7 (63,6%) CGI: 2,8 (SD 1,3)
Cassano e.a. 2004	70	0,990	23 totaal; 2 BPI; 9 BPPI; 12 UP	52,8; 70	MADRS: 33,3 (SD 8,4) CGI: 4,6 (SD 0,8)	MADRS: Remissie: n = 14 (69%)

BP: bipolaire stoornis; UP: unipolaire depressieve stoornis; SD: standaarddeviatie; CGI: *Clinical Global Impression*; MADRS: *Montgomery Åsberg Depression Rating Scale*.

bestaande medicatieschema bestond uit lithium (n = 6), valproïnezuur (n = 9), lamotrigine (n = 6), carbamazepine (n = 2) en gabapentine (n = 3).

Patiënten in de PPX-groep bereikten significant vaker de responscriteria dan de patiënten in de placebogroep: respectievelijk 67% (8/12) en 20% (2/10) (p = 0,04). Ook de afname van de depressiescore was groter in de PPX-groep (48,0% versus 21,4%; p = 0,05). PPX werd bij 1 patiënt gestopt wegens manie in week 6. Er was geen significant verschil op de *Young Mania Rating Scale* tussen beide groepen. Andere gerapporteerde bijwerkingen waren nausea (n = 7), sedatie (n = 3) en hoofdpijn (n = 3). Zarate e.a. (2004) analyseerden het effect van toegevoegde PPX bij 21 patiënten (9 klinische patiënten) met bipolaire II-depressie en afwezige respons op minimaal 1 antidepressivum. Lithium (n = 2) of valproïnezuur (n = 3) werd gecontinueerd of opgestart voor de studie (n = 16).

Na 3 weken zag men significante verschillen tussen placebo en PPX op depressieve klachtenafname. Er was

een hogere respons (NNT = 2) en een hogere remissie (NNT = 3) in de PPX-groep versus de placebogroep in week 6. De effectgrootte was 1,1. 90% voltooide de trial. PPX bleek significant antidepressief. Tremor werd het vaakst gerapporteerd bij PPX (n = 5) versus placebo (n = 2). Hypomanie werd meer vastgesteld in de placebogroep (n = 2) dan in de PPX-groep (n = 1). Bijwerkingen zoals agitatie, nausea en somnolentie waren vergelijkbaar tussen beide groepen en niet dosisgerelateerd.

Meta-analyses

In 4 meta-analyses analyseerde men RCT's met PPX-augmentatie apart (Romeo e.a. 2018; Tundo e.a. 2019; Fornaro e.a. 2020; Bahji e.a. 2021). Daarbij werden dezelfde 2 RCT's met PPX in de acute fase van bipolaire depressie steeds geïncludeerd (Goldberg e.a. 2004; Zarate e.a. 2004). Klinische respons (ten minste 50% daling ten opzichte van de aanvangsscore op de *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS) of de *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS)) en klinische remissie

Tabel 3. Augmentatie met pramipexol (PPX) bij therapieresistente depressie: retrospectieve studies

Auteurs, jaar	Duur (weken)	Gemiddelde dosis PPX mg/dag (SD)	Diagnose	Leeftijd (jaar); % vrouwen	Klinische schalen, aanvangsscore	Primaire uitkomst
Sporn e.a. 2000	24,4	0,698 (SD 0,422)	32 totaal; 0 BPI; 12 BPPI; 20 UP	41 (SD 11,4); 53	CGI: respons: score 1 of 2 GAF-score: 54,5 (SD 5,3)	Respons (CGI-I-score: 1 of 2) Totaal: n = 14 (44%) GAF-score: 63,5 (SD 9,1) BP: n = 6 (50%)
El-Mallakh e.a. 2010	26,8 (SD 36)	1,03 (SD 0,65)	16 totaal; 13 BPI; 3 BPPI; 0 UP	47 (SD 14,2); 81	CGI: 3,3 (SD 0,6) GAF: 60,6 (SD 10,6)	Na 12 weken: CGI: 1,9 (SD 0,8) GAF: 71,9 (SD 7,9) Na 36 weken: CGI: 1,8 (SD 1) GAF: 70 (SD 11,5)

BP: bipolaire stoornis; UP: unipolaire depressieve stoornis; SD: standaarddeviatie; CGI: *Clinical Global Impression*; GAF: *Global Assessment of Functioning*; MADRS: *Montgomery Åsberg Depression Rating Scale*.

(score onder de drempel op de MADRS of HDRS) werden geanalyseerd. Respons toonde een gepoolde OR van 10,27 (95%-BI: 2,24-47,03) (Romeo e.a. 2018; Fornaro e.a. 2020). In de meta-analyses van Tundo e.a. (2019) en Bahji e.a. (2021) bedroeg de effectgrootte voor respons respectievelijk 4,12 (95%-BI: 1,40-12,15) en 4,17 (95%-BI: 1,32-13,18).

Klinische remissie (score onder de drempel op de MADRS of HDRS) toonde een gepoolde OR van 3,6 (95%-BI: 0,62-20,89) (Romeo e.a. 2018). In de analyse van Tundo e.a. (2019) bedroeg de effectgrootte voor remissie 2,85 (95%-BI: 0,64-12,81).

We concluderen hieruit dat augmentatie met PPX de respons verbeterde, maar niet de remissie.

Openlabelstudie

Hori en Kunugi (2012) includeerden 17 patiënten met therapieresistente depressie (van wie 5 met een bipolaire II-depressie), met uitblijven van effect op minstens één eerdere SSRI-behandeling. PPX werd gecombineerd met bestaand medicatieschema met 1 of 2 antidepressiva (n = 5), lithium (n = 2), valproïnezuur (n = 1), antipsychotica (n = 2), carbamazepine (n = 1). In de groep met een bipolaire II-depressie was er een gemiddelde afname van 61,28% op de HDRS-21 na 12 weken (gemiddeld 2 mg PPX per dag). Orthostatische hypotensie (n = 2) en slaperigheid (n = 1) werden gerapporteerd. Auteurs concluderen hieruit dat PPX een mogelijk gunstig effect heeft met relatief weinig bijwerkingen.

Naturalistische studies

Lattanzi e.a. (2002) analyseerden het effect van adjuvante PPX bij 31 patiënten (6 met een bipolaire I-depressie, 11 met een bipolaire II-depressie, en 14 met een unipolaire depressie) met therapieresistente depressie gekenmerkt door een afwezige respons op minimaal 1 antidepressivum gedurende 16 weken. Het reeds bestaand medicatieschema in de groep met een bipolaire stoornis bestond uit 1 antidepressivum (n = 12), 2 antidepressiva (n = 4) of een stemmingsstabilisator (n = 14). De totale responserate bedroeg 67,7% zonder significante verschillen tussen de drie patiëntengroepen onderling. De PPX-dosis varieerde niet tussen degenen met en zonder respons. PPX bleek op basis van deze resultaten effectief en relatief goed verdragen met een laag percentage hypomanie (n = 2). De meest gerapporteerde bijwerkingen waren tremor (n = 8) en agitatie (n = 6).

Na 16 weken deden Cassano e.a. (2004) een uitgebreide follow-up bij 23 patiënten met PPX uit dezelfde patiëntengroep van Lattanzi e.a. (2002). Er was geen verband tussen hogere dosis PPX in week 1 (> 0,75 mg/dag) en vroege remissie binnen week 2. PPX-augmentatie bleek vermoedelijk effectief bij langdurige inname op basis van de remissie op 13 weken (48%) en 22 weken (61%). Er werden relatief weinig bijwerkingen gerapporteerd: psychomotorische agitatie, ataxie, impulsiviteit, braken, hypomanie en manie (alle n = 1).

Retrospectieve studies

Sporn e.a. (2000) evalueerden de werkzaamheid en veiligheid van PPX (0,125-2 mg) als augmentatie bij refractaire bipolaire stoornis en unipolaire depressie (n = 32), gekenmerkt door uitblijven van verbetering bij minimaal 1 antidepressivum. Het medicatieschema bij aanvang van de studie bestond uit een antidepressivum (n = 25) of een stemmingsstabilisator (n = 14). Er werd respons vastgesteld bij 6/12 patiënten met een bipolaire stoornis. Van dezen namen 4/6 reeds een antidepressivum; 1/6 stopte het antidepressivum. Tremor, sedatie (n = 4) en irritabiliteit en droge mond (n = 2) werden het frequentst gerapporteerd. Er was sprake van transiënte hypomanie (n = 1) en verder nausea, tics, mictieproblemen, verminderde eetlust, insomnia, duizeligheid en woordvindingsmoeilijkheden (alle n = 1). Verbetering van seksualiteit (n = 3) en afname in craving naar cocaïne en nicotine (n = 1) werden eveneens gerapporteerd. Op basis hiervan werd PPX algemeen effectief en veilig bevonden.

El-Mallakh e.a. (2010) analyseerden 16 patiënten met een bipolaire depressie gemiddeld 6,7 (SD 9) maanden tijdens toevoeging van PPX-behandeling (1,03 mg; SD 0,65). Het bestaande medicatieschema bestond uit lithium (n = 2), benzodiazepines (n = 8), antidepressiva (n = 3), 1 antipsychoticum (n = 9) en 1 anti-epilepticum (n = 15). De ernst van de depressieve symptomen daalde binnen de eerste 4 weken en deze daling hield aan tijdens behandeling. 10 patiënten vertoonden gunstig effect en 8 continueerden PPX na 3 maanden. Evaluatie vond plaats bij 4 patiënten na 9 maanden. Insomnia (n = 7) irritabiliteit (n = 5), nausea, angst (n = 4), lethargie, duizeligheid (n = 2), agitatie, anorexia en onhandigheid (n = 1) werden gerapporteerd. Op basis hiervan werd een goede tolerantie met gunstige langetermijnresultaten vastgesteld.

DISCUSSIE

Werkzaamheid

Het is opvallend dat er 4 meta-analyses zijn gepubliceerd - die PPX apart analyseren - terwijl er tot op heden maar 2 kleine gerandomiseerde studies zijn (Goldberg e.a. 2004; Zarate e.a. 2004). Deels hebben deze een andere invalshoek. Romeo e.a. (2018) onderzochten het effect van dopamineagonisten bij unipolaire en bipolaire problematiek. Tundo e.a. (2019) gingen gericht het effect van PPX na bij unipolaire en bipolaire depressie. In de overige twee meta-analyses vergeleek men verscheidene behandel mogelijkheden in de acute fase van bipolaire stoornis (Fornaro e.a. 2020; Bahji e.a. 2021).

De auteurs van de meta-analyses concluderen allen dat PPX een gunstig effect heeft. Een gemiddelde dagelijkse dosis van 1,7 mg PPX leidde tot hogere responspercentages, maar geen hogere remissie dan placebo (Romeo e.a. 2018; Tundo e.a. 2019; Fornaro e.a. 2020; Bahji e.a. 2021). Bijkomende gegevens uit een open studie (Hori & Kunugi 2012), twee retrospectieve studies (Sporn e.a.

2000; El-Mallakh e.a. 2010) en twee naturalistische studies (Lattanzi e.a. 2002; Cassano e.a. 2004) lijken het gunstige effect van PPX te bevestigen (0,5-1,7 mg). De respons- en remissiecijfers die in de twee RCT's werden gerapporteerd, zijn lager dan die gerapporteerd in de andere observationele onderzoeken. Tundo e.a. (2019) suggereren dat dit gedeeltelijk kan worden verklaard door het gebruik van hogere dosissen PPX in observationele studies (Hori & Kunugi 2012; Fawcett e.a. 2016).

Bijwerkingen

PPX werd over het algemeen goed verdragen. De meest voorkomende bijwerkingen waren tremor, slapeloosheid, misselijkheid, irritatie, angst en orthostatische hypotensie. Deze bijwerkingen zijn over het algemeen licht in het geval van geleidelijke titratie. In geïncludeerde studies kregen 72 patiënten PPX. 5 (7%) kregen symptomen van hypomanie en 2 (3%) van manie. In de RCT's was er geen verschil tussen PPX en placebo wat betreft behandelingsgerelateerde (hypo)manie (Goldberg e.a. 2004; Zarate e.a. 2004).

Ook in studies die niet voldeden aan de inclusiecriteria werd een gunstige tolerantie voor en veiligheid van augmentatie met PPX bij bipolaire stoornis vastgesteld (Dell'Osso & Ketter 2013). Misselijkheid, irritatie en slapeloosheid werden het frequentst beschreven (Dell'Osso & Ketter 2013; Fawcett e.a. 2016). In 3 casusbeschrijvingen werden (hypo)mane symptomen na starten of verhogen van PPX bij bipolaire stoornis gerapporteerd (Bet e.a. 2013; Dell'Osso & Ketter 2013). Strejilevich e.a. (2011) beschreven slaapaanvallen en pathologisch gokken na PPX-augmentatie (1,25 mg) bij een patiënt met een bipolaire II-depressie. In een andere casus beschreven Sato e.a. (2011) perifeer oedeem twee weken na het starten van PPX bij een patiënt met een bipolaire II-depressie.

Meer data over veiligheid op lange termijn zijn noodzakelijk (Dell'Osso & Ketter 2013). Een verhoogd dosisgerelateerd risico op hallucinaties, slapeloosheid en bewegingsstoornissen geassocieerd met langdurig gebruik van dopamineagonisten is gemeld bij patiënten met de ziekte van Parkinson (Wilson e.a. 2020).

Klinische praktijk: aanbevelingen experts

Ondanks de veelbelovende signalen in de literatuur over het antidepressieve effect van PPX bij moeilijk te behandelen bipolaire depressie, blijft de ervaring beperkt. Duidelijke richtlijnen voor het gebruik ontbreken. Enkele experts, auteurs van de beschreven studies, toonden zich bereid hun ervaringen te delen, respectievelijk R.F. El-Mallakh, J. Goldberg, B. Romeo en S. Strejilevich. Bij de volgende adviezen geldt steeds dat zij een schriftelijke mededeling deden in 2019.

Wanneer gebruiken?

Alle geraadpleegde experts suggereren PPX vooral te gebruiken bij resistente dopaminegerelateerde symptomen zoals anhedonie, anergie, psychomotorische retar-

datie (J. Goldberg en B. Romeo) en gebrek aan motivatie (R.F. El-Mallakh), naast uiteraard een non-respons op of een intolerantie voor andere behandelingen, zoals lurasidon of quetiapine (S. Strejilevich).

Cognitieve symptomen zoals tragere verwerking, afgenomen aandacht en concentratie kunnen ook zinvolle behandeldoelen zijn. Dit in lijn met de studie van Burdick e.a. (2012), die een significant effect van PPX op aandacht en werkgeheugen toonde gerelateerd aan de prefrontale corticale functie bij euthyme bipolaire patiënten (R.F. El-Mallakh en J. Goldberg).

Een depressie die niet reageert op een antipsychoticum - een dopamineantagonist - zou meer baat kunnen hebben bij een dopamineagonist (Henry & Smadja 2020). Een grote proportie van bipolaire stoornis kenmerkt zich door symptomen vergelijkbaar met die bij unipolaire depressie, o.a. algemene remming, anhedonie, psychomotorische vertraging, emotionele afvlakking en verlies van motivatie. Aangezien deze vergelijkbaar zijn met de belangrijkste bijwerkingen van antipsychotica roept dit de vraag op of dopamineagonisten gunstiger zijn. Omgekeerd vertonen sommige bipolaire depressies gemengde kenmerken met innerlijke agitatie en een emotionele hyperreactiviteit, waarbij antipsychotica juist gunstig kunnen zijn (Henry & Smadja 2020). J. Goldberg adviseert PPX te vermijden bij angstige, geagiteerde of gemengde kenmerken.

R.F. El-Mallakh adviseert om PPX te gebruiken om serotonerge geneesmiddelen te vermijden. Ten eerste is het minder waarschijnlijk dat dopaminerge stimulatie bipolaire stoornis destabiliseert. PPX stimuleert D₂- en D₃-receptoren rechtstreeks en omzeilt de rol van endogeen dopamine (zoals het geval is bij bupropion, waarbij de duur van de synaptische dopamine wordt verlengd, die door de patiënt is aangemaakt). Ten tweede is tachyfyxie minder frequent bij middelen die werken op dopamine of noradrenaline, in tegenstelling tot serotonerge geneesmiddelen.

Dosering

De geraadpleegde experts gebruiken verschillende doseringsschema's.

Aanvangsdoses variëren: 0,25 mg (R.F. El-Mallakh) of 0,37 mg eenmaal daags (S. Strejilevich) of 0,18 mg tweemaal daags (B. Romeo).

Het verhogen van de dosis kan volgens de ene auteur 'snel' (R.F. El-Mallakh), terwijl de andere adviseert 5 dagen (B. Romeo) of zelfs 10 dagen (S. Strejilevich) te wachten voor elke dosisverhoging.

De streefdosis ligt tussen 1 en 2 mg per dag (R.F. El-Mallakh, S. Strejilevich, B. Romeo), overeenkomstig de gemiddelde dosis die in de RCT's werd gebruikt (1,75 mg/dag) (Goldberg e.a. 2004; Zarate e.a. 2004).

Bij non-respons en goede tolerantie kan de dagdosis worden verhoogd tot maximaal 3,5-5 mg (Fawcett e.a. 2016) of 6 mg (R.F. El-Mallakh).

Het titratieschema dat B. Romeo voorstelt bijvoorbeeld, start met 0,18 mg tweemaal daags, na 5 dagen te ver-

hogen tot 0,18 mg viermaal daags, om het telkens na 5 dagen verder op te voeren tot 0,18 mg zesmaal daags en vervolgens 0,7 mg tweemaal daags, om tot een streefdosis van 1,5 tot 1,7 mg per dag te komen.

Vaak wordt al na 4-7 dagen een gunstig effect gezien. Het effect dient echter na 2 tot 4 weken geëvalueerd te worden. Bij een partiële respons kan men dosisverhoging overwegen (B. Romeo, R.F. El-Mallakh, S. Strejilevich). Bij respons of remissie kan PPX voor onbepaalde duur worden voortgezet (volgens alle vier de experts). Uiteraard kan men ook een geleidelijke afbouw overwegen (B. Romeo), zeker bij bijwerkingen of instabiliteit onder de vorm van terugkerende symptomen van (hypo)manie (S. Strejilevich).

CONCLUSIE

De beperkte wetenschappelijke gegevens suggereren een gunstig effect van PPX bij moeilijk te behandelen bipolaire depressie. Mede door een gunstig bijwerkingenprofiel en weinig farmacologische interacties is PPX een te overwegen augmentatiebehandeling. Het ontbreekt echter aan duidelijke aanbevelingen voor het gebruik van PPX, getuige ook de variabiliteit in doserings- en titratieschema's door experts die onderzoekservaring hebben met dit middel. Het gebrek aan duidelijke richtlijn en houvast kan de clinicus afschrikken om PPX te overwegen, waardoor patiënten een kans op herstel wordt ontnomen. Verder onderzoek is daarom noodzakelijk.

LITERATUUR

- Bahji A, Ermacora D, Stephenson C, e.a. Comparative efficacy and tolerability of adjunctive pharmacotherapies for acute bipolar depression: a systematic review and network meta-analysis. *Can J Psychiatry* 2021 ; 66: 274-88.
- Behrendt-Moller I, Madsen T, Sorensen HJ, e.a. Patterns of changes in bipolar depressive symptoms revealed by trajectory analysis among 482 patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2019; 21: 350-60.
- Bet PM, Franken LG, Klumpers UM. Could pramipexole induce acute mania? A case report. *Bipolar Disord* 2013; 15: 446-8.
- Black KJ, Hershey T, Koller JM, e.a. 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.
- Burdick KE, Braga RJ, Gopin CB, e.a. Dopaminergic influences on emotional decision making in euthymic bipolar patients. *Neuropsychopharmacol* 2014; 39: 274-82.
- Burdick KE, Braga RJ, Nnadi CU, e.a. Placebo-controlled adjunctive trial of pramipexole in patients with bipolar disorder: targeting cognitive dysfunction. *J Clin Psychiatry* 2012; 73: 103-12.
- Cassano P, Lattanzi L, Soldani F, e.a. Pramipexole in treatment-resistant depression: an extended follow-up. *Depress Anxiety* 2004; 20: 131-8.
- Dell'Osso B, Ketter TA. Assessing efficacy/effectiveness and safety/tolerability profiles of adjunctive pramipexole in bipolar depression: acute versus long-term data. *Int Clin Psychopharmacol* 2013; 28: 297-304.
- El-Mallakh RS, Penagaluri P, Kantamneni A, e.a. Long-term use of pramipexole in bipolar depression: a naturalistic retrospective chart review. *Psychiatr Q* 2010; 81: 207-13.
- Escalona R, Fawcett J. Pramipexole in treatment resistant-depression, possible role of inflammatory cytokines. *Neuropsychopharmacol* 2017; 42: 363.
- Fawcett J, Rush AJ, Vukelich J, e.a. Clinical experience with high-dosage pramipexole in patients with treatment-resistant depressive episodes in unipolar and bipolar depression. *Am J Psychiatry* 2016; 173: 107-11.
- Felger JC, Treadway MT. Inflammation effects on motivation and motor activity: role of dopamine. *Neuropsychopharmacol* 2017; 42: 216-41.
- Fornaro M, Carvalho AF, Fusco A, e.a. The concept and management of acute episodes of treatment-resistant bipolar disorder: a systematic review and exploratory meta-analysis of randomized controlled trials. *J Affect Disord* 2020; 276: 970-83.
- 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: 564-6.
- Henry C, Smadja S. Towards a shift in the treatment of bipolar depression? *Bipolar Disord* 2020; 22: 866-7.
- Hori H, Kunugi H. The efficacy of pramipexole, a dopamine receptor agonist, as an adjunctive treatment in treatment-resistant depression: an open-label trial. *ScientificWorldJournal* 2012; 2012: 372474.
- Kupka RW, Goossens PJ, van Bendegem M, e.a. Multidisciplinaire richtlijn bipolaire stoornissen. Utrecht: De Tijdstroom; 2015.
- Lattanzi L, Dell'Osso L, Cassano P, e.a. Pramipexole in treatment-resistant depression: a 16-week naturalistic study. *Bipolar Disord* 2002; 4: 307-14.
- Mah L, Zarate CA, Nugent AC, e.a. Neural mechanisms of antidepressant efficacy of the dopamine receptor agonist pramipexole in treatment of bipolar depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011; 14: 545-51.
- Miller S, Dell'Osso B, Ketter TA. The prevalence and burden of bipolar depression. *J Affect Disord* 2014; 169: 3-11.
- Romeo B, Blecha L, Locatelli K, e.a. Meta-analysis and review of dopamine agonists in acute episodes of mood disorder: Efficacy and safety. *J Psychopharmacol* 2018; 32: 385-96.
- Sato S, Hori T, Tsutsumi K, e.a. Pramipexole-induced peripheral edema in a patient with bipolar depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2011; 23: 20.
- Sporn J, Ghaemi SN, Sambur MR, e.a. Pramipexole augmentation in the treatment of unipolar and bipolar depression: a retrospective chart review. *Ann Clin Psychiatry* 2000; 12: 137-40.
- Strejilevich SA, Martino DJ, Igoa A, e.a. Pathological gambling in a bipolar patient treated with pramipexole. In *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2011; 23: 2-3.
- 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.
- Wilson SM, Wurst MG, Whatley MF, e.a. Classics in Chemical Neuroscience: Pramipexole. *ACS Chem Neurosci* 2020; 11: 2506-12.
- Zarate CA, Payne JL, Singh J, e.a. Pramipexole for bipolar II depression: a placebo-controlled proof of concept study. *Biol Psychiatry* 2004; 56: 54-60.

SUMMARY

Pramipexole in bipolar depression: a literature review and clinical recommendations

V. Dionys, P. Sienaert

- Background** Bipolar depression is a common clinical problem and forms a major challenge in clinical practice as there is a paucity of treatment options.
- Aim** To review the evidence for pramipexole as a treatment option in treatment-resistant bipolar depression.
- Method** A PubMed search was performed using the search terms bipolar disorder or mood disorder or depressive disorder, treatment resistant and pramipexole or dopamine agonist. There were no limits on publication year. Furthermore, we contacted authors of included articles to help develop clinical recommendations for the use of pramipexole in bipolar depression.
- Results** Our results consist of 4 meta-analyses which are also systematic reviews. 2 RCTs, 1 open label trial, 2 naturalistic studies; 2 retrospective studies. The first RCT showed a significantly higher response compared to placebo (67% vs 20%), but not for remission (20% vs. 16%). A second RCT reported higher response and remission results with pramipexole compared to placebo (60% vs. 9%, 40% vs. 9%). Pramipexole was generally well tolerated.
- Conclusion** The use of pramipexole in treatment resistant bipolar depression appears promising, but remains understudied. There is a need for randomized controlled trials.