

## Sind Antidepressiva in der Behandlung der bipolaren Depression obsolet? Teil III: Gibt es Alternativen?

Armand Hausmann<sup>1,2</sup>, Martin Fuchs<sup>1</sup>, Michaela Walpoth<sup>1</sup>, Christine Hörtnagl<sup>1,2</sup>,  
Petra Adami<sup>3</sup> und Andreas Conca<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Universitätsklinik für Psychiatrie, Medizinische Universität Innsbruck

<sup>2</sup> Tagesklinik für Affektive Erkrankungen, Innsbruck

<sup>3</sup> Landeskrankenhaus Rankweil, Abteilung für Psychiatrie I, Rankweil

### Schlüsselwörter:

Bipolare Depression – Antidepressiva  
– Wirksamkeit

### Keywords:

bipolar depression – antidepressants  
– efficacy

### Sind Antidepressiva in der Behandlung der bipolaren Depression obsolet? Teil III. Die Alternativen!

Nachdem die Autoren im ersten und zweiten Teil auf die verschiedenen Erscheinungsformen depressiver Symptome im Rahmen der Bipolaren Erkrankung, sowie auf die Indikation von Antidepressiva (AD) bei den verschiedenen Subtypen und dem Einsatz von AD entsprechend des zeitlichen Verlaufs der Bipolaren Erkrankung eingegangen sind, wird im dritten Teil der Einsatz alternativer Pharmaka vertieft. Hierzu wird die neueste Literatur zum Thema Wirksamkeit der Antidepressiva, sowie ein Direktvergleich der Wirkgrösse, zwischen den verschiedenen sich anbietenden alternativen Substanzgruppen wie Antipsychotika oder Stimmungsstabilisatoren (SST) durchgeführt. Dass die Wirksamkeit von

Antidepressiva in der Akuttherapie der bipolaren Depression nach wie vor umstritten ist liegt daran, dass aufgrund mangelnder oder unzulänglicher Daten unterschiedliche Interpretationen dieser Datenlage möglich sind. Obschon es hierfür wenig wissenschaftliche Evidenz gibt, scheint die Dringlichkeit der Indikation von Antidepressiva positiv mit dem Schweregrad der depressiven Symptomatik zu korrelieren. Bei leicht bis mittelgradig depressiven Patienten gibt es Alternativen, in Form von Stimmungsstabilisatoren oder Antipsychotika, obschon nach Nutzen-Risiko-Abwägung auch Antidepressiva verschrieben werden können. Aus Sicherheitsgründen sollten diese immer in Kombination mit einem Antimanikum verschrieben werden. Obwohl wissenschaftlich nicht belegbar, soll bei Patienten mit gemischten Episoden oder rapid cycling Verläufen aus Sicherheitsgründen auf die Gabe von Antidepressiva verzichtet werden.

### Are there substantial reasons for contraindicating antidepressants in bipolar disorder? Part III. The alternatives!

After having described depressive symptoms along the course and different subtypes of bipolar disorder the authors focus on pharmacological

alternatives to antidepressant medication in bipolar depression. In doing so, they review the newest literature on efficacy of antidepressants and compare effect size of the different alternatives like antipsychotics and moodstabilizers to those of antidepressants. Efficacy of antidepressants in bipolar depression is still discussed controversially, as scientific evidence, is as far as available, weak. Severity of depressive symptoms should define, whether or not antidepressants in comparison to alternative agents like antipsychotics or moodstabilizers should be implemented. According to a balanced analysis of pro's and con's antidepressants may be used in minor to medium depressive syndroms as well. For clinical safety reasons, and not due to scientific evidence, an antimanic agent should be implemented in addition to an antidepressant. Because of clinical wisdom, in patients with mixed episodes or rapid cycling antidepressants should be avoided.

### Einleitung

Im Gegensatz zu den weltweit eher einheitlichen Standards- oder Empfehlungen in der Behandlung der bipolaren Manie werden die Behandlungsstrategien depressiver Episoden bei Patienten mit bipolarer

Störung kontroversiell diskutiert. Gestützt wird diese Behauptung durch die Tatsache, dass die US Food and Drug Administration (FDA) neun Therapien gegen Manie (Lithium, Chlorpromazin, Valproat, Olanzapin, Risperidon, Quetiapin, Aripiprazol, Ziprasidon und Carbamazepin) und nur zwei Therapien gegen bipolare Depression (Quetiapin und Olanzapin-Fluoxetin) zugelassen hat. Als Konsequenz beruht die Therapie der bipolaren Depression auf off-label Anwendung von Antidepressiva (AD) oder nicht pharmakologischen Strategien. Der Anerkennung von AD in der Therapie der bipolaren Depression stehen methodenspezifische Unzulänglichkeiten, wie der Mangel an Daten, sowie unterschiedliche Interpretationsmöglichkeiten unzureichender wissenschaftlicher Evidenz entgegen. Genährt wird die Empfehlungs-Abstinenz durch die Befürchtung, dass AD den Verlauf der Erkrankung negativ beeinflussen könnten. Dies betrifft das Risiko eines Umschwungs („Switch“) in eine manische Episode sowie das Risiko einer Akzeleration der Episoden im Sinne eines Rapid-Cycling-Verlaufes. Da wir wissen, dass das spontane Switchen von der Depression in die Manie mit einem schlechten Langzeitergebnis verbunden ist [1] ist dieses Problem von großer klinischer Bedeutung. Die Befürworter der Anwendung von AD argumentieren, dass uns derzeit keine einzige plazebokontrollierte Monotherapie-Studie zur Verfügung steht, welche statistisch signifikante Unterschiede in den Switch-Raten zeigen kann. Hinzu kommt das Phänomen eines Publikationsbias, welcher dadurch entsteht, dass Nicht-Switch-Raten nicht gemessen werden und so ein Übergewicht der berichteten Switch-Raten besteht. Die Konsequenz ist ein Selektionsbias in den publizierten Reviews und Metaanalysen, mit selektierten Studien welche Switch-Raten als unerwünschte Nebenwirkungen berichten, wie bei-

spielsweise bei Peet et al. [2] Switches entwickeln sich nach einer Response oder Remission, sind also keine eventunabhängigen Variablen. Non-Responder können nicht switchen. Der korrekte Zugang zu Switchraten ist also nicht, wie oft beschrieben der prozentuelle Anteil am gesamten in die Studie aufgenommenen Sample, sondern der Anteil an Switches bei den Respondern oder Remittern dieser Studie. Insgesamt scheint keine Differenz zwischen Plazebo und AD zu bestehen, obschon es einen Trend zu höheren Raten unter AD zu geben scheint.

Im Gegensatz dazu behaupten manche Autoren, dass ein Switch unabhängig von einer AD-Gabe bei circa einem Drittel bipolarer Patienten zum krankheits-immanentem Verlauf gehört und besonders bei Vorhandensein gewisser patientenspezifischer Faktoren mit prädiktivem Charakter auftritt. Es sind dies Komorbiditäten wie Substanzabhängigkeit, eine Geschichte von AD-induzierter Manie oder Hypomanie, früher Beginn der Erkrankung, psychotische Symptome in der Anamnese, aber auch genetische Faktoren. [3] Im ersten und zweiten Teil [4,5] sind die Autoren auf die verschiedenen Erscheinungsformen depressiver Symptome im Rahmen der Bipolaren Erkrankung, sowie auf die Indikation und Verschreibungsdauer von AD bei den verschiedenen Subtypen bei Bipolaren Erkrankung eingegangen. In diesem 3. und letzten Teil soll die antidepressive Wirksamkeit von AD in der Therapie der bipolaren im Vergleich zur unipolaren Depression und die Möglichkeit alternativer medikamentöser Therapien differenziert beschrieben werden.

## Die antidepressive Wirksamkeit von AD in der Therapie der Bipolaren Depression

Gijsman und Kollegen [6] veröffentlichten eine Metaanalyse mit 12 randomisierten Studien aus der Cochrane Data Base, Medline, Mbase, und Psycindex (n=1088). Als Outcome Kriterien galten die Ansprechraten der Patienten sowie die switch-Rate in die Manie. Fünf dieser Studien verglichen AD mit Plazebo. 75% der Patientengesamtzahl erhielten zusätzlich einen Stimmungsstabilisator (STT) oder ein atypisches Antipsychotikum. Die Ergebnisse weisen auf eine überlegene Wirksamkeit der AD (TZA, SSRI, MAOI, SDaNARI, NARI) gegenüber Plazebo hin. Das Problem bei dieser Metaanalyse besteht, aufgrund unterschiedlicher Studiendesigns, in einer Nicht-Vergleichbarkeit der eingeschlossenen Studien. Da die Frage der Wirksamkeit auch durch diese Metaanalyse nicht vollständig geklärt werden konnte wurde kürzlich eine Studie zu diesem Thema vorgestellt.

Dabei wurde erstmalig im Rahmen des STEP-BD-Programms (Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder) eine doppelblinde Multizenter-Studie (zwischen 1999-2005) mit depressiven BP I (circa 70%) + BP II (circa 30%)-Patienten (n=230) über 26 Wochen durchgeführt. [7] Die Patienten wurden in zwei Gruppen randomisiert. Die 1. Gruppe (N = 179) wurde mit einem Antidepressivum (Paroxetin bis max. 40 mg oder Bupropion bis max. 375 mg) plus einem SST (Lithium oder Carbamazepin oder Valproat) behandelt. Die 2. Gruppe (N=187) hingegen mit einem SST plus Plazebo. Es erfolgte eine stratifizierte Aufnahme der Patienten je nach Präferenz des AD. Das Primäre Outcome-Kriterium war eine Euthymie, über 8 Wochen, gemessen mittels SUM-D, eine im Rahmen des Programms bereits implementierte

Depressions Rating Skala. Der sekundäre Outcome-Parameter war ein ev. Switch in die Manie. Das Resultat dieser Studie überraschte, da nach 26 Wochen kein Gruppenunterschied bezüglich antidepressiver Effektivität feststellbar war. Scheinbar sind AD bei diesen Patienten in der Therapie der Depression durch mangelnde Wirksamkeit bedingt, obsolet gewesen. Schaut man sich das Studiendesign allerdings näher an, so gibt es diesbezüglich doch einige Kritikpunkte. Nicht besonders depressive ambulante Patienten, mit einem Effektivitäts-Scores  $\sim 1/3$  der maximal möglichen Summe (Sum-D rangiert von 0- max 22 Punkte) wurden nach Entscheidung der Behandler in diese Studie aufgenommen. Bei dieser Studie handelt es sich auch nicht um eine Studie mit Effektnachweis (efficacy), sondern um eine Effektivitäts-Studie (effectiveness) in welcher komorbide Patienten eingeschlossen wurden (60% life-time Angst und Substanz-Missbrauch/ Abhängigkeit). Diese komorbiden Patienten könnten beispielsweise von einer SST-Monotherapie profitiert haben. Zusätzlich ist das Fehlen einer "reinen" Plazebo-Gruppe anzumerken. So konnte die antidepressive Wirksamkeit einer SST Monotherapie nicht etabliert werden. Der primäre Outcome-Parameter ist ein unüblicher (nicht-etablierter), da es sich um den Prozentsatz der Patienten in beiden Gruppen welche 8 konsekutive Wochen eine Euthymie zeigten, handelt. Nicht berichtet wurde der Zeitpunkt des Wirkungsbegins. Dies konnte irgendwann zwischen 1. und 16. Woche passiert sein. Damit wurde der Wahrscheinlichkeit einer spontanen Remission breiteren Raum eingeräumt. Während der Studie wurde ein Protokoll-Wechsel durchgeführt. Ab 2004 waren SST mit potentieller antidepressiver Wirksamkeit (Quetiapin) ebenso wie adjunktive Psychotherapie erlaubt. Zusammenfassend kann man sagen, dass diese Studie aufgrund verschiedenstser Einflußvariablen nicht den Beweis erbracht hat, dass

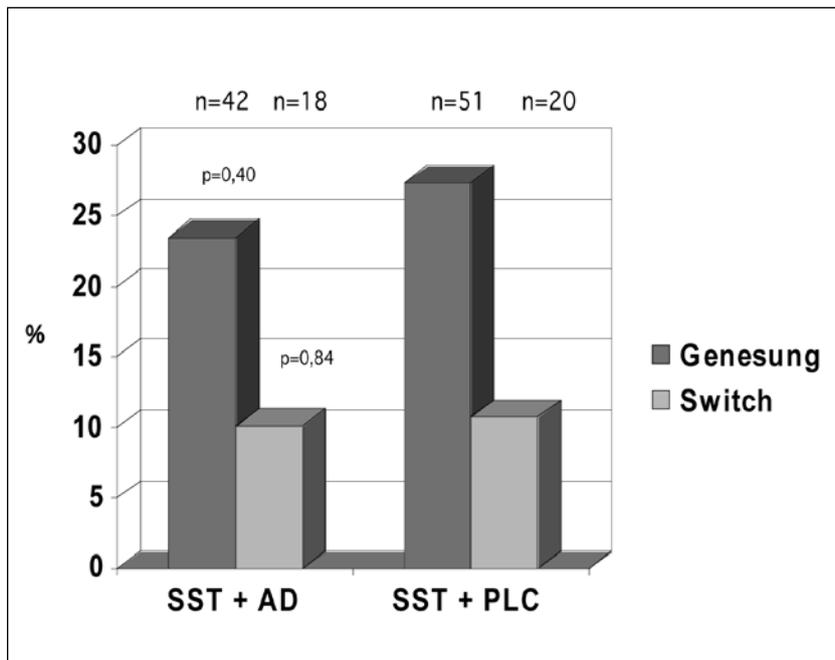


Diagramm 1: Effektivität einer adjunktiven AD-Gabe

(Sachs et al. N E J Medicine 2007) [7]

Doppelblind randomisierte Studie mit 2 Armen über 24 Wochen SST + AD (n=179) vs. SST + Plazebo (n=187). Outcome Kriterium: Anhaltende Genesung = Euthymie über 8 Wochen

Legende: SST = Stimmungsstabilisator; AD = Antidepressivum

AD in der Therapie der Bipolaren Depression wirklich obsolet sind.

Insofern sind die eher europäisch dominierten Guidelines [8] und die amerikanischen Richtlinien [9] gleich. Sie unterscheiden sich bezüglich der Indikation von AD bei leichten und mittelgradig schweren depressiven Episoden. [5] Sowohl die klinische Praxis als auch die wenigen verfügbaren Daten wie beispielsweise die Metaanalyse von Gjisman et al. [6] lassen vermuten, dass AD bei der unipolaren und auch bei der so genannten bipolaren Depression wirksam sind.

### Welche Alternativen zur Gabe von AD in der Therapie der bipolaren Depression gibt es?

Antidepressiva sind zumindest als Monotherapie in ihrem Einsatz limitiert; aber gäbe es denn Alternativen? Antidepressive Effekte wurden auch mit einigen Antikonvulsiva [10], sowie mit einigen Antipsychotika der zweiten Generation [11] nachgewiesen.

### Stimmungsstabilisatoren als Therapie der akuten Depression

#### Lithium

Bis vor kurzem waren insgesamt neun doppelblinde Studien von Lithium versus Plazebo publiziert. Es handelt sich um eine kleine Zahl frühe-

rer Studien, als Lithium in den späten 40igern des letzten Jahrhunderts in die Therapie der bipolaren Erkrankung implementiert wurde. [12,13] So sind diese Arbeiten methodologisch angreifbar, da acht von diesen neun Studien auf einem cross-over Design beruhen. Lithium wurde, wie es ein cross-over Design verlangt, rasch abgesetzt und könnte so für einen früheren Rückfall in die Manie oder Depression verantwortlich sein. Diese Rückfälle wären dann auch als Lithiumabsetzphänomene und nicht nur als Wirkungslosigkeit der Folge-Substanzen zu interpretieren. So hätte Lithium eine viel schwächere akute antidepressive Wirksamkeit als Monotherapie in der bipolaren Depressein (BPD), als frühere Studien suggerierten. [14] Auch neuere Studien zeigen keine gute akute antidepressive Wirksamkeit als Monotherapie. [15]

Nur eine Metaanalyse hat genügend Patienten, um die Wirksamkeit von Lithium in der Akuttherapie depressiver Zustände zu belegen. [16] Diese Daten beziehen sich auch auf bipolar depressive Patienten. Hier war Lithium dem Plazebo in der akuten antidepressiven Wirksamkeit überlegen. Lithium hat allerdings eine Wirklatenz von 6 – 8 Wochen [17], so dass einem akuten therapeutischen Einsatz Grenzen gesetzt sind.

In der BP-Erkrankung scheint es aber ein Subgruppen-spezifisches Ansprechen zu geben. Nur die klassischen BP-I Patienten sollen auf Lithium gut anzusprechen. Nach Kukopulos et al. [18] und Maj et al. [19] sind BP-II-Patienten sogar therapieresistent auf Lithium. Patienten mit gemischten Episoden, rapid cycler-Patienten (RC) oder Patienten mit Drogenabusus profitieren wahrscheinlich weniger von einer Lithiumtherapie. [20,21]

Wenn Lithium als Monotherapie nur eine moderate antidepressive Wirkung zeigt, so ist dies bei add-on Modalitäten völlig anders. [22] Unbestritten ist die Wirksamkeit von Lithium in der Augmentationstherapie

mit Antidepressiva. Hierfür besteht eine robuste Evidenz bei Patienten mit unipolarer als auch mit bipolarer therapie- [23] und nicht therapieresistenter Depression. [24] Nach dem ersten Schritt der Optimierung der bestehenden SST-Therapie (oft Lithium) propagieren auch amerikanische Guidelines die Kombination eines Antidepressivums mit dem SST. [25,11,26] Derzeit gibt es unseres Wissens keine publizierten kontrollierten Daten, welche die antidepressive Wirkung des Lithiums mit der Wirkung von Antidepressiva der neueren Generation direkt vergleichen. [27,28]

Während Lithium diese nachgewiesene antidepressiv augmentierende Wirkung hat, [29] unterdrücken CBZ, VPS vorwiegend nur die Kipp-Phänomene und tragen zur Rezidiv-Prophylaxe bei. [10]

#### *Valproat (VPS)*

Im Jahr 1995 wurde Valproat in der Therapie der Manie in den U.S.A. zugelassen. Seitdem hat es Lithium als Stimmungsstabilisator in der Mono- (bei ca. einem Drittel der Patienten), und in der Kombinationstherapie mit anderen SST, abgelöst. Sämtliche Studien wurden streng randomisiert, prospektiv, Plazebokontrolliert durchgeführt, so dass diese weniger heterogen sind als Lithiumstudien. Die Literatur der akuten antidepressiven Wirkung des VPS ist spärlicher.

Im Vergleich zu manischen Syndromen sprechen unipolare wie bipolare depressive Syndrome auf eine VPS-Therapie weniger gut an. [30,31,32,33] Wenn Valproat und Lithium die gleich guten Responsraten bei manischen Patienten ohne jegliche Symptome einer Depression zeigen, so scheinen Patienten mit gemischter Manie, besser auf Valproat als auf Lithium zu reagieren. [34,35,36]

Bisher wurden zwei Plazebokontrollierte, doppelblinde Untersuchungen zu VPS bei BPD durchgeführt.

In einer dieser Studien wurden 43 Patienten dabei über 8 Wochen behandelt. In der Analyse zeigten dabei 43% in der mit VPS behandelten Patienten im Vergleich zu 27% mit Plazebo behandelten Patienten eine Remission. Für eine statistisch relevante Aussage war jedoch die Anzahl der Patienten in dieser explorativen Studie zu gering. [37] In ihrer Metaanalyse berichteten McElroy und Keck [38] dass nur 30% der Patienten mit BPD eine signifikante antidepressive Response auf Valproat erlangten. Allerdings hatte die Mehrzahl dieser Patienten auch andere Therapeutika ohne Erfolg erhalten.

Eine rezente randomisierte acht Wochen Studie mit ambulanten depressiven BP-I Patienten (n=25) fand eine signifikant größere Verbesserung in der Gruppe der Patienten mit Valproat im Vergleich zu Plazebo, obwohl die Remissionsraten (HAM-D  $\leq$  8) in beiden Gruppen sehr niedrig waren 31 versus 8%. [39]

Eine offene Studie über zwölf Wochen mit medikationsnaiven deutlich depressiven BP II-Patienten (n=19) [40] zeigte eine hohe antidepressive Wirksamkeit der Valproat-Monotherapie als Einmaldosis (mittlere Dosis: 882 mg). Zwölf (63%) der Patienten waren Responder in der HAM-D. Die mittlere Krankheitsdauer der Patienten war mit 15,4 Jahren sehr lang, und die mittlere Dauer der aktuellen depressiven Episode betrug 11,8 Wochen. Dies wiederum würde eine gute antidepressive Wirksamkeit von Valproat belegen. Die wissenschaftliche Aussagekraft dieser Studie ist aufgrund der kleinen Patientenzahl allerdings deutlich limitiert.

#### *Lamotrigin (LTG)*

Der grösste derzeit zur Verfügung stehende Teil der LTG-Literatur be-

zieht sich auf die Untersuchung von LTG in der Erhaltungstherapie. Für Lamotrigin in der Therapie der akuten BPD gibt es eine randomisierte kontrollierte Studie.

Calabrese et al. [41] untersuchten die antidepressive Wirksamkeit von LTG bei BP-I-Patienten in einer doppelblind, plazebo-kontrollierten Studie über sieben Wochen. Es wurden 195 Patienten, die an einer bipolaren Major Depression (HAMD-17  $\geq 18$ ) litten, zu zwei verschiedenen Dosierungsarmen 50 mg (n=64) vs 200 mg (n=63) LTG sowie dem Plazebo-Arm (n=65) randomisiert. Die mittlere Veränderung über die Zeit des HAMD-17 war in dieser Studie primäres Outcome-Kriterium. Mehrere sekundäre Outcome-Kriterien, wie der mittlere Rückgang der MADRS Gesamtscores, der mittlere Rückgang HAMD-17 item 1 (= depressive Stimmung), sowie des CGI wurden untersucht. Die intent-to-treat Analyse zeigte, dass Patienten welche Lamotrigin erhielten einen größeren mittleren Rückgang der HAMD-17 Gesamtscores zeigten als jene, welche Plazebo erhielten. Allerdings war der Gruppenunterschied, außer einem vorhandenen Trend in Richtung Signifikanz, welcher die Gabe des Lamotrigin mit 200 mg/d bevorzugte, nicht signifikant. Allerdings erreichten einige sekundäre Outcome-Kriterien Signifikanz. So war der mittlere Rückgang des MADRS Gesamtscores (-13,3 vs. -7,8 /  $p < 0,05$ ) für die 200 mg Lamotrigingruppe signifikant größer im Vergleich zur Plazebogruppe. Die mittlere Reduktion des HAMD-1-Items erreichte Signifikanz in beiden Lamotrigin-Gruppen im Vergleich zu Plazebo. Die HAMD-17 Analyse förderte keinen Gruppenunterschied zu Tage ( $p < 0,1$ ). Auch die mittlere Reduktion des HAMD-31 erbrachte keinen Gruppenunterschied der LTG 200mg/d-Gruppe ( $p = 0,86$ ) sowie der 50 mg/d-Gruppe ( $p = 0,72$ ) versus Plazebo. Diese Resultate, obschon streng genommen, als negativ zu in-

terpretieren, wurden als Beweis der antidepressiven Wirksamkeit des LTG in der BPD angesehen. Da aufgrund der Gefahr eines Rash Lamotrigin relativ langsam aufdosiert werden muss [42] ist der Wirkungseintritt nicht ein besonders rascher und der Einsatz dieser Substanz in der Behandlung der akuten Depression eingeschränkt. [43] Ein weiterer methodologischer Mangel besteht darin, dass nur BP-I Patienten mit meistens milder bis moderater depressiver Symptomatik in die Studie eingeschlossen wurden. Ein kontrollierter direkter Vergleich von Lamotrigin und Antidepressiva ist in der Literatur zu finden. Patienten mit „care as usual“ aus dem STEP-BD Programm mit BPD erhielten ein Antidepressivum (n=152), Lamotrigin (n=57), oder ein Antidepressivum plus Lamotrigin (n=41), oder Plazebo (n=103) in Kombination mit einem Stimmungsstabilisator. Leider wurde die Dignität der depressiven Symptomatik bei Aufnahme nicht berichtet. Die Responderaten in der Depressionssubskala der Clinical Monitoring Form (CMF) erbrachte keinen Unterschied bei denjenigen Patienten, die nur einen Stimmungsstabilisator einnahmen, im Vergleich zu jenen mit SST plus AD, oder jenen mit SST plus Lamotrigin oder jenen mit SST plus AD und Lamotrigin. Die Zeit bis zur Genesung war bei allen Patientengruppen gleich. [44]

Die Texas Implementation of Medical Algorithms (TIMA)-Guidelines [28] raten davon ab, Lamotrigin in Kombination mit einem AD als Switch-Prophylaxe einzusetzen, da LTG eine sehr limitierte antimani-sche Wirksamkeit zeigt. Ob nicht Lamotrigin, da affektiv wirksam, nicht selber Hypomanien induziert, ist derzeit fraglich. Allerdings gibt es Fallberichte von durch LTG induzierte Hypomanien. [45] Dennoch ist LTG ein Antikonvulsivum (nicht der einzige SST) welches zumindest bestimmte antidepressive Eigenschaften sowohl akut [41] als auch in der

Erhaltung [46] in Plazebo kontrollierten Studien zeigte. [12]

### *Carbamazepin (CBZ)*

Akute antidepressive Effekte der CBZ-Behandlung sind weniger gut dokumentiert als die antimani-sche Wirksamkeit. In einer kontrollierten doppel-blinden Studie mit kleiner Fallzahl (N=35) beobachteten Post et al. [46] eine mäßige antidepressive Wirksamkeit bei etwa einem Drittel der behandelten depressiven Patienten. Die zweite kontrollierte Studie [47] evaluierte die antidepressive Wirkung von Carbamazepin als Monotherapie bei 13 bipolar-depressiven Patienten. Fünf der 13 Patienten zeigten eine signifikante Besserung in den Depressionsratings. Insgesamt wurden allerdings weniger als 100 Patienten in kontrollierten Studien untersucht und der antidepressive Effekt ist eher moderat. [48,49] Eine offene Studie [50] fand eine Remission bei 17 von 27 Patienten. Es gibt aber Evidenz, dass die Kombination mit Lithium potenter ist als die Carbamazepin Monotherapie (n=15) für die akute BPD. [48] Carbamazepin kann eine Alternative für Patienten sein, welche Gewichtsprobleme haben, oder welche nicht auf andere Medikamente ansprechen. [51] Zusammenfassend kann auch nicht von CBZ als ausreichend gut wirksame Substanz in der akuten Therapie der BPD gesprochen werden.

### *Neuere Antiepileptika*

Für die neueren Antiepileptika Gabapentin, Pregabalin, Topiramate, konnten keine antidepressiven Effekte nachgewiesen werden. [52]

Zusammenfassend ist somit die Datenlage zur monotherapeutischen Depressionsbehandlung mit VPS ähnlich wie für CBZ zu dürftig, um hierfür eine klinische Empfehlung

aussprechen zu können. LTG und in einem geringeren Ausmaße auch Lithium können bei leicht bis mittelgradigen depressiven Episoden klinisch von Bedeutung sein. Antimanika wie Lithium, VPS oder CBZ, nicht aber LTG können zum Antidepressivum hinzuthera-piert werden, um Kipp-Phänomene zu verhindern und um die Stabilisierung der Erkrankung zu begünstigen.

### **Die akute antidepressive Wirksamkeit von Kombinationstherapien (SST+AD oder SST+SST)**

Wenn ein SST als Monotherapie nicht die gleiche antidepressive Potenz als ein Antidepressivum aufweist, stellt sich die Frage nach Steigerung der antidepressiven Wirksamkeit durch Zugabe eines zweiten SST. Oder kann die antidepressive Wirksamkeit durch eine AD/SST Kombination verbessert werden?

Die Metaanalyse von Gjisman et al. [6] leistet keinen Beitrag zu diesen brennenden Fragen. Allerdings sprechen sich die meisten Studien für eine additive Wirksamkeit von SST+SST oder SST + AD aus. [53,54,55] Nur eine findet negative Resultate. [44]

Schon 1997 wurde eine offene Studie mit nur wenigen Patienten (n=22) zur Behandlung der therapierefraktären BPD veröffentlicht.[53] Patienten, welche nicht auf die Gabe von Valproat plus einem zweiten SST oder auf die Gabe von Valproat + AD ansprachen wurden mittels Valproat in der Kombination mit LTG über 6 Wochen therapiert. Schon nach 4 Wochen verbesserten sich 72% der Patienten deutlich.

Young und Mitarbeiter [54] randomisierten 27 Patienten zu entweder einer sechs wöchigen Kombinationstherapie eines SST (Lithium oder Valproat) mit Paroxetin (n=11), oder zu einer Lithium Valproat Kombinationstherapie(n=16). Depres-

sive Patienten (HAM-D  $\geq 16$  über zwei Wochen) welche stabil auf einen der beiden Stimmungsstabilisatoren waren, konnten in die Studie aufgenommen werden. Sämtliche Patienten welche Paroxetin erhielten beendigten die Studie, wobei 6 der 16 Patienten, welche die SST Kombinationstherapie erhielten, vorzeitig ausschieden. Die HAM-D-Gesamtscores zeigten eine signifikante mittlere Reduktion für beide Gruppen über die Zeit, wobei es keine signifikanten Gruppenunterschiede gab. Die Autoren schlossen, dass beide Therapien gleich gute Wirksamkeit mit leichtem Überwiegen der Paroxetin-Gruppe zeigten, dass aber die Paroxetin add-on-Therapie in der Praxis auch besser sein könnte, da es weniger drop-outs gab. Allerdings ist aufgrund der kleinen Fallzahl und des add-on Designs die Wahrscheinlichkeit einen Gruppen-Unterschied zu sehen, sehr gering. Die Datenlage klinischer Studien lässt keine evidenzbasierte Aussage zur Kombination zweier oder sogar mehrerer SST zu. [56].

In einer doppel-blind, randomisierten, Plazebokontrollierten, Multizenter-Studie (n=117 / HAMD-21  $\geq 15$ ) [55] wurde die Wirksamkeit sowie die Sicherheit von Paroxetin versus Imipramin als eine add-on Therapie zu einer bestehenden Lithiumgabe in der akuten BPD untersucht. Nach einer zehnwöchigen Behandlungsphase wurden die beiden Medikamente abgesetzt, wobei die Lithiumtherapie bestehen blieb. In der Intent-to-treat Analyse waren der mittlere Rückgang der HAMD-21-Gesamtscores über die Zeit zwischen der Paroxetin und der Imipamingruppe nicht signifikant unterschiedlich im Vergleich zur Plazebogruppe, welche Lithium als Monotherapie erhielt. Erst in einer sekundären Analyse konnte ein Vorteil für die antidepressive Augmentationstherapie festgestellt werden, allerdings nur bei jenen Patienten welche subtherapeutische Dosen von Lithium erhielten ( $\leq 0,8$  mEq/L). Die Autoren bemerkten

dass ihre Studie nur eine 70% ige Aussagekraft hat, um eine 5 Punkte Differenz in der HAM-D zu unterscheiden.

Zu beachten sind neben der Wirksamkeit weiterhin auch die spezifischen Nebenwirkungs- und Sicherheitsprofile der einzelnen SST und ihre Auswirkung auf die Compliance. [57,58]

In Teil 2 dieses Artikels [5] gingen die Autoren auf die Anwendung von AD bei verschiedenen Subtypen der Erkrankung, wie gemischte Episoden und Rapid cycling Verläufe, ein. Obschon es keine schlüssige wissenschaftliche Evidenz hierfür gibt, wurde von der Verabreichung bei diesen Verläufen abgeraten. Nun liegt erstmals eine kontrollierte randomisierte Studie aus dem STEP-BD-Programm vor, welche die Gabe von AD plus SST bei gemischten Symptomen und dysphorischer Manie untersuchte. [59] Die Autoren verglichen klinische Resultate bei depressiven Patienten mit  $\geq 2$  simultanen manischen Symptomen (=335) welche einen SST plus ein AD, mit jenen welche nur eine SST Monotherapie erhielten. Die adjunktive Gabe von AD war assoziiert mit erhöhten Manie-Scores nach 3 Monaten. Allerdings verzögerte noch verlängerte eine AD-Gabe die Zeit zur Genesung, definiert als das Vorhandensein von  $\leq$  als 2 affektiven Symptomen auf der Clinical Monitoring Form über 8 Wochen. [60]

Zusammenfassend gibt es keine wissenschaftliche Evidenz, über eine verbesserte aber auch keine über eine verschlechterte Wirksamkeit der Kombination eines AD mit einem SST im Vergleich zu einer SST-Monotherapie. Es gehört zu den psychiatrischen Mythen, dass die Antiepileptika-Augmentation zu AD zu einem schnelleren Wirkungseintritt führt. [61]

## Antipsychotika als Therapie der akuten BPD

Nachdem hauptsächlich Studien in der Behandlung der akuten Manie publiziert wurden, werden neuere Antipsychotika seit kurzem, in der Behandlung der akuten Depression untersucht. Dass Antipsychotika gute antimanische Akut-Effekte zeigen ist bekannt. [62] Klassische Neuroleptika standen im Ruf depressive Symptome zu induzieren. Neuere Antipsychotika scheinen hingegen in der Akuttherapie antidepressiv zu wirken. Dies wissen wir aus Studien bei Patienten mit Schizophrenie. [63] Viele bisher publizierte Studien zur antidepressiven Wirksamkeit der AP sind allerdings mit methodischen Mängeln behaftet. Die antidepressive Wirksamkeit von AP wurde meist in Studien welche zur Erfassung antimanischer Effekte designt wurden, als sekundäres aber nicht als primäres outcome-Kriterien erhoben. [64,65,66] Ergebnisse, die auf sekundären Outcome-Kriterien beruhen, beinhalten eine hohe Zufallswahrscheinlichkeit und können statistisch nicht ident wie Ergebnisse aus primären Outcome-Kriterien bewertet werden. Auch wurde die antidepressive Wirksamkeit der Antipsychotika kaum im direkten Vergleich zu einem AD untersucht. Bei Olanzapin wurde der direkte Vergleich „gescheut“. [67] So ist eine Aussage über die antidepressive Potenz der AP an den Referenzsubstanzen AD oft nur indirekt möglich. Überdies ist die antidepressive Wirksamkeit der AP kein Klasseneffekt, die Daten zeigen nämlich, dass gute, klinisch relevante, antidepressive Effekte auf wenige Produkte beschränkt sind. Eine weitere methodenkritische Anmerkung besteht darin, dass mit zwei Ausnahmen [11,68] meistens nur klassische BP-I-Patienten eingeschlossen wurden, so dass man kaum eine Aussage zur antidepressiven Wirksamkeit von AP in der Therapie der BP-II-Depression treffen kann.

Es gibt aber mittlerweile auch doppel-blind randomisierte Studien welche den akuten antidepressiven Effekt als primäres Outcome-Kriterium für mindestens zwei Atypika (Olanzapin und Quetiapin) und den prophylaktischen Effekt für mindestens eine Substanz (Olanzapin) unterstützen.

### Olanzapin

Eine Industriegesponserte Studie einer Olanzapin-Fluoxetin-Kombination (OFC) (n=38) und Olanzapin Monotherapie (n=351) versus Placebo bei depressiven BP-I-Patienten erbrachte eine signifikant größere mittlere Reduktion der MADRS bei OFC und Olanzapin Monotherapie im Vergleich zu Placebo. [67] Allerdings war die Effektstärke bei der Olanzapin Monotherapie mit 0,32 vs. OFC mit 0,68 relativ gering. Überdies waren die Effekte in den Items Schlaf und Appetit grösser als in den Core Kriterien für Stimmung. Somit besteht die Möglichkeit, dass die Nebenwirkung und nicht die antidepressive Wirkung des Olanzapin, für die gemessene Verbesserung verantwortlich ist. Aus dieser Arbeit folgert, dass Olanzapin akut antidepressiv wirkt, dass die antidepressive Potenz von OFC vs. Olanzapin Monotherapie ab der vierten Woche eine signifikante Verbesserung der MADRS im Gruppenvergleich zeigte ( $p < 0,02$ ). Da es keinen AD-Monotherapie-Arm gab kann ein direkter Vergleich nicht gezogen werden. In einer weiteren Analyse dieser Daten, konnte ebenfalls gezeigt werden, dass die OFC-Kombination im Vergleich zu OLZ-Monotherapie und Placebo kein grösseres Risiko bezüglich eines switchens in die Manie darstellt. [69]

Olanzapin wurde auch gegen die antidepressive Wirksamkeit von Stimmungsstabilisatoren wie Valproat und Lithium untersucht.

Die Wirksamkeit des Olanzapin wurde akut über 3 Wochen als Monotherapie gegen Valproat bei

bipolar manischen und gemischten Episoden verglichen. So wurde in der randomisierten, Doppelblindstudie (n = 248) bei akut bipolar manischen oder gemischt bipolaren Patienten, welche die HAMD-D als sekundäres outcome-Kriterium evaluierte kein Gruppenunterschied in der mittleren HAM-D-Reduktion in der Olanzapin-Gruppe (5-20 mg/d n= 125) im Vergleich zu Valproat (500-2500 mg/d; n= 123) gefunden ( $-4,92 \pm 7,22$  für OL vs.  $-3,46 \pm 6,40$  für VLP /  $p = 0,31$ ). [65]

Patienten mit einer gemischten oder manischen Episode, welche inadäquat auf Lithium oder Valproat respondierten wurden über 6 Wochen zu Olanzapin + SST (Valproat oder Lithium) oder Placebo + SST-Monotherapie randomisiert. Die Olanzapin add-on-Therapie reduzierte die HAMD-21 signifikant mehr als die Placebo-add-on-Therapie (4,98 vs. 0,89 /  $p < 0,001$ ). Zur Methodologie ist zu sagen, dass nicht zu erwarten war, dass Patienten, welche nur partiell auf Lithium oder Valproat reagiert hatten, während des Verlaufs eine Verbesserung ihrer Symptomatik erfahren würden. Von einer add-on Therapie mit Olanzapin war daher von vornherein eine bessere Wirkung zu erwarten als bei denjenigen Patienten, welche bisher nicht respondiert hatten. [70]

Zwei Studien unterstützen die Auffassung, dass Olanzapin in der Behandlung von gemischt bipolaren Störungen effektiv ist. [71,72] Olanzapin (5-20 mg/d) wurde in Kombination mit Lithium oder Valproat vs. Placebo in dieser Indikation getestet. Es handelt sich um eine doppel-blind randomisierte Studie über sechs Wochen. Die Patienten (n=85) hatten eine signifikante bessere mittlere HAM-D-Reduktion über die Zeit, wenn sie Olanzapin als add-on-Therapie (zu Lithium oder Valproat) erhielten im Vergleich zu Placebo (zu Lithium oder Valproat) ( $p < 0,001$ ). [71]

Gepoolte Daten von zwei vergleichbaren doppel-blind randomi-

sierten Studien (n=246) (Olanzapin 5-20 mg/d) vs. Placebo über drei Wochen in der akuten dysphorischen Manie (BPI) wurden post-hoc analysiert und es konnten 28% der Patienten als an einer gemischten Episode leidend identifiziert werden (Olanzapin n=33 / Placebo=35). Die mit Olanzapin behandelten Patienten hatten innerhalb einer Woche eine signifikante Verbesserung in der YMRS ( $p \leq 0,011$ ) und der HAMD ( $p \leq 0,025$ ). [72]

Eine weitere post-hoc Analyse von BP-I-RC-Patienten (hauptsächlich manisch und nur leichte depressive Symptome) aus einem Sample von insgesamt 139 Patienten [73] welche im Rahmen einer doppel-blind randomisierten dreiwöchigen Studie mit Olanzapin (5-20 mg/d n=19 vs. Placebo n=26) untersucht wurden, zeigte, wie signifikant weniger Patienten in der Placebo-Gruppe im Vergleich zur Olanzapin-Gruppe diese 3-wöchige Studie (73,7% vs. 34,6%  $p=0,016$ ) beendeten. In der HAMD-21 ergab sich kein signifikanter Gruppenunterschied. [74]

Schlussfolgernd kann man sagen, dass die antidepressive Wirksamkeit des Olanzapin zwar vorhanden aber nicht besonders ausgeprägt ist. Ein direkter Vergleich zur antidepressiven Wirksamkeit eines AD fehlt. Olanzapin wurde auch kaum in BP II-Patienten untersucht, bei denen die depressive Symptomatik deutlich im Vordergrund steht. Allerdings scheinen gemischte Episoden sowie RC- Verläufe gut auf Olanzapin anzusprechen.

### Quetiapin

Eine Industrie-gesponserte Studie von Quetiapin als Monotherapie versus Placebo (sog. BOLDER I-Studie) wurde 2005 publiziert. [11] Es handelt sich um eine doppelblind, randomisierte, Placebo-kontrollierte Fixdosis Monotherapiestudie mit Quetiapin über 8 Wochen. 542 Patienten mit einer depressiven Episode und einer

Dauer von über 4 Wochen (HAM-D  $17 \geq 20$ ) wurden im Rahmen einer BP-I oder -II Störung mit / oder ohne RC randomisiert aufgenommen. Das Studiendesign bestand in einer wash-out Phase von 7-28 Tagen. Nach dieser Zeit wurden die Patienten in eine Gruppe von Quetiapin 600mg/d (n=180), eine zweite Gruppe von Quetiapin 300mg/d (n=181) und in eine dritte Placebogruppe (n=181) eingeschlossen. Geratet wurden die HAM-D, CGI sowie die MADRS über die Zeit. Es zeigte sich eine signifikante Wirkung der beiden aktiven Gruppen (300/600 mg/d Quetiapin) im Vergleich zur Placebogruppe im HAM-D-17, sowie in der MADRS. Diese Studie zeigte eine für biologische Interventionsformen hohe Effektstärke (Verbesserung durch Quetiapin über Placebo/gepoolte Standard Deviation) bei BP-I-Patienten von 0,91 für Quetiapin 300 mg/d und von 1,09 für Quetiapin 600 mg/d. Wenn man die BP II Patienten hinzurechnet reduziert sich die Effektstärke auf 0,75 in der Quetiapingruppe 600mg/d, sowie auf 0,64 in der Quetiapingruppe 300mg/d. Die Möglichkeit, dass zu einem gewissen Maß diese Wirksamkeit zurückzuführen ist auf eine globale Verbesserung der Stimmung bei Patienten bei denen die Depression mit subklinischen manischen Symptomen kombiniert war, welche wegen der hochschelligen DSM IV Kriterien für eine gemischte Episode, nicht erfaßt wurden, kann nicht ausgeschlossen werden. Diese guten Daten konnten in der sog. BOLDER II-Studie repliziert werden. [68] In dieser Studie nahmen die Autoren allerdings Abstand davon exakte Daten zur Effektstärke von BP-II Patienten zu geben. Es blieb der enigmatische Satz dass auch BP-II Patienten vs. Placebo signifikante Besserung der depressiven Symptomatik über die Zeit erreicht hätten.

Auch sind Daten zu einer über 8 Wochen hinausgehenden, offenen Studie, zu finden. Diese kleine Studie [75] beschreibt eine Quetiapin

add-on Therapie bei 10 Patienten mit bipolarer Störung und 10 mit schizoaffektiver Störung, welche nicht von einem SST profitiert hatten. Konventionelle Antipsychotika welche diesen Patienten über sechs Monate gegeben wurden, wurden über vier Wochen graduell und überlappend mit einer sukzessiv gesteigerten Quetiapindosierung behandelt. Quetiapin wurde über 12 Wochen als Monotherapie oder in Kombination mit einem SST verabreicht. Nach 12 Wochen konnte eine signifikante Verbesserung im BPRS ( $p < 0,001$ ), sowie im HAM-D ( $p = 0,002$ ) beobachtet werden. Aufgrund des offenen Studiendesigns, der minimalen Patientenanzahl ist eine wissenschaftliche Aussage unmöglich, zudem könnte durch das alleinige Absetzen der Typika eine solche Wirkung erklärt werden.

### Risperidon

Schon relativ früh gab es Berichte über die antidepressive Wirksamkeit von Risperidon. Diese kamen aber hauptsächlich aus dem Schizophreniebereich. [76]

Die meisten publizierten Studien, haben ein offenes nicht kontrolliertes Design, in denen Skalen zur Beurteilung depressive Symptome als sekundäres outcome Kriterium eingesetzt wurden. [77,78,79,80] Nur wenige Studien wurden kontrolliert randomisiert durchgeführt. [79,80] Nur eine Arbeit eruierte die Reduktion depressiver Symptome als primäres Outcome-Kriterium. [81]

In einer offenen Multizenter-Studie Studie über sechs Monate [77] erhielten 541 Patienten mit bipolarer Erkrankung, welche zu Beginn eine manische, hypomanische, depressive oder gemischte Episode durchlitten, eine Kombinationstherapie von Risperidon (mittlere Dosis 3,9 mg/d) mit entweder Lithium, Antiepileptika oder Antidepressiva über sechs Monate. Bei den 430 Patienten welche die Studie beendeten, war die

Risperidon-Kombinationstherapie mit einer signifikanten Reduktion der Symptome in der YMRS, der HAMD-17, CGI und PANSS ( $p < 0,001$  für alle) verbunden. Das Patientensample beinhaltete auch 33 Patienten mit Depression und 31 mit gemischter Symptomatik. Nach sechs Monaten konnte eine 50%ige Reduktion im HAMD-17 bei 69% der Patienten mit initialer depressiver Symptomatik registriert werden. Bei der Subgruppe der gemischt Patienten war schon eine signifikante Verbesserung in der ersten Woche zu verzeichnen. Diese Verbesserung hielt sich über sechs Monate. Die meisten Rückfälle waren allerdings durch das Auftreten von depressiven Episoden bedingt.

Eine weitere offene sechsmonatige Studie von Vieta et al. [78] untersuchte Risperidon (mittlere Dosis 2,8 mg/d) (Monotherapie oder Kombination mit SST) in der BP-II Störung in einem Sample von 44 Patienten, wobei 34 Patienten die sechsmonatige Studie komplettierten. Eingeschlossen wurden Patienten mit einem YMRS Score  $> 7$ . Die Last observation carried forward (LOCF)-Analyse zeigte eine signifikante Reduktion der YMRS Gesamtscores ab der ersten Woche, welche bis zum Ende anhielt ( $p < 0,0001$ ). Nach sechs Monaten waren 60% laut CGI asymptomatisch, wobei die 32%, welche Risperidon Monotherapie erhielten, gleich gut abschnitten. Risperidon schien gleich wirksam gegen einen hypomanen als auch einen depressiven Rückfall gewesen zu sein. Neun Patienten (12%) hatten einen depressiven Rückfall, ein Patient (2%) hatte einen Rückfall in die Hypomanie und ein anderer Patient (2%) hatte beides.

Eine weitere Untersuchung von Risperidon in der akuten Manie [79] begleitete 174 manische Patienten in einer offenen Multizenter Studie über 42 Tage, welche Risperidon ( $4,9 \pm 2,9$  mg/d) in Kombination mit einem SST erhielten. Die Einschlusskriterien waren eine aktuelle manische, hypomanische oder gemischte Episode und ein YMRS Score  $> 7$ .

Über die Zeit war eine signifikante Reduktion der YMRS, sowie der HAMD Scores ( $p < 0,0001$ ) zu vermerken.

Yatham und Kollegen [80] führten eine offene, prospektive 12 Wochen Studie durch, in der Risperidon zu einem Moodstabilizer ( $n=108$ ) hinzuverschrieben wurde. Es wurden Patienten mit einer manischen, oder gemischten Episode aufgenommen. Alle Patienten bekamen mindestens einen SST (Lithium, Valproat, Carbamazepin) zum Zeitpunkt der Augmentation mit Risperidon. Am Ende der Studie betrug die mittlere tägliche Risperidon-Dosis 2 mg. Signifikante Reduktionen in der YMRS setzten sehr schnell in der ersten Woche ein ( $p < 0,0001$ ) und waren bis zur Woche zwölf zu sehen ( $p < 0,0001$ ). Ebenfalls zeigten sich signifikante Reduktionen im HAMD Score von Baseline bis zur dritten Woche ( $p < 0,0001$ ) als auch bis zur zwölften Woche.

Die Arbeit von Hirschfeld et al. [66] untersuchte den antimanischen Effekt von Risperidon als Monotherapie in einer drei Wochen dauernden doppel-blind, Plazebokontrollierten Studie. Es wurden BP-I-Patienten ( $n=259$ ) mit einer akuten manischen Episode ( $YMRS \geq 20$ ) entweder in den Risperidon-Arm ( $n=134$ ) (1-6 mg/d) oder Plazebo-Arm ( $n=125$ ) der Studie randomisiert. Eines der sekundären Outcome Kriterien war die Reduktion der MADRS über die Zeit. Die MADRS zeigte im Gruppenunterschied nur an den Tagen 3 und 7 einen signifikanten Unterschied und keinen signifikanten Unterschied ab Tag 7 bis 21.

Shelton und Stahl [81] untersuchten Risperidon versus Paroxetin, versus die Kombination beider Medikamente in der BPD. Hierzu wurden 30 depressive Patienten mit einer BP- I oder BP- II Störung, die eine stabile Dosis eines SST erhielten in eine 12 Wochen dauernde doppel-blind Studie mit drei Armen (Risperidon + Plazebo / Paroxetin + Plazebo / Risperidon + Paroxetin) randomi-

siert. Alle drei Gruppen zeigten eine signifikante aber moderate Reduktion in der primären Outcome-Variablen HAMD-17, wobei keine signifikanten Gruppenunterschiede zu sehen waren.

In der Übersicht der publizierten Daten, sind die methodischen Mängel (offenes Design, Erfassung der Reduktion depressiver Symptome als sekundäres Outcome) offensichtlich. Die einzige kontrollierte Studie, welche die antidepressive Potenz als primäres Outcome untersuchte hatte um eine statistisch valide Aussage treffen zu können, hatte zu wenig Patienten. Unter Berücksichtigung dieser Einschränkungen scheint die antidepressive Wirksamkeit des Risperidon in der Akuttherapie nicht besonders ausgeprägt zu sein.

### *Ziprasidon*

Weisler und Kollegen [82] führten eine, Plazebokontrollierte Studie mit 205 Patienten durch, die entweder zu Lithium plus Plazebo ( $n=103$ ), oder Lithium plus Ziprasidon (80-160mg/d) ( $n=102$ ) randomisiert wurden. Die Studie dauerte 21 Tage. Die Verbesserung (Baseline bis Tag 4) in der Mania Rating Scale (MRS) ( $p < 0,05$ ), und im HAM-D ( $p < 0,05$ ) war signifikant besser in der Ziprasidon Gruppe als in der Vergleichsgruppe. Nach 14 Tagen waren die beiden Gruppen in den primären und sekundären outcome Kriterien gleich.

In einer Plazebo-kontrollierten Studie [83] über 21 Tage wurden Patienten mit einer BP-I-Erkrankung (manisch oder gemischt) zu entweder Ziprasidon ( $n= 137 / 40$  bis 80 mg) oder Plazebo ( $n=65$ ) randomisiert. Als sekundäre Outcome-Kriterien wurden sowohl der HAM-D als auch die MADRS evaluiert. Am Ende der 3ten Woche hatte sich der HAM-D Gesamtscore im Vergleich nicht signifikant reduziert ( $-2,43 \pm 4,00$  in der Ziprasidon-Gruppe vs  $-1,37 \pm 3,13$  in der Plazebogruppe).

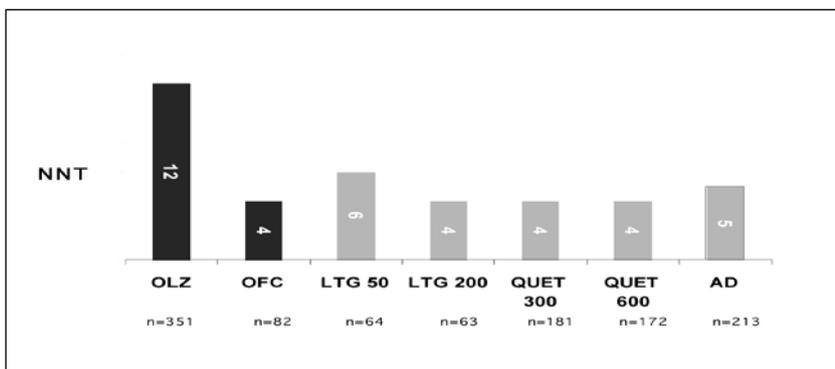


Diagramm 2: Gibt es adäquate Alternativen in der Behandlung der bipolaren Depression (Cookson et al. Int Clin Psychopharmacol 2007) [90]

CAVE:

QUET+ LTG: HDRS Baseline circa 24

OFC: MADRS Baseline circa 32/60

#### LEGENDE:

NNT = Anzahl jener Patienten, welche behandelt werden müssen, um einen zusätzlichen Behandlungserfolg zu verzeichnen.

OLZ = Olanzapin (Tohen et al. Arch Gen Psychiatry 2003)

OFC = Olanzapin Fluoxetin Kombination (Tohen et al. Arch Gen Psychiatry 2003)

LTG = Lamotrigin (Calabrese et al. J Clin Psychiatry 1999)

QUET = Quetiapin (Calabrese et al. Am J Psychiatry 2005)

AD = Antidepressiva (Gijsman et al. Am J Psychiatry 2004)

Der Gruppenvergleich der MADRS bot ein ähnliches Bild. Signifikant im Gruppenvergleich war allerdings die Reduktion der MRS (Mania Rating Scale) über die Zeit ( $p \leq 0,01$ ).

In der zuvor publizierten Studie von Keck et al. [84] wurde leider keine Skalen zur Erfassung depressiver Symptome auch nicht als sekundäres outcome-Kriterium evaluiert.

Auch hier gelten die oben bereits formulierten Methodenmängel zur Erfassung der antidepressiven Wirksamkeit. Ziprasidon hat trotz der eingebauten Wiederaufnahmehemmung von Serotonin und Noradrenalin, zumindest in den eingesetzten Dosen, die in die Substanz gesetzten Erwartungen bezüglich antidepressiver Wirksamkeit nicht erfüllt.

#### Amisulprid

Die Tatsache, dass Amisulprid keine Affinität für serotonerge oder adrenerge Rezeptorsysteme zeigt,

unterscheidet die Substanz von den anderen neueren Antipsychotika und hat somit den Begriff der neueren Antipsychotika der dritten Generation geprägt. [85] Der Vorteil von Amisulprid gegenüber anderen Antipsychotika ist, dass es wirksamer gegen affektive Symptome eingesetzt werden kann als andere AP, wie dies in verschiedenen Vergleichsstudien gegen Haloperidol und Risperidon gezeigt werden konnte. [86] Bisher ist Amisulprid das einzige neuere AP, welches auch in der unipolaren Major Depression sowie in der Dysthymie in verum-kontrollierten Studien bei Dosierungen von 50 mg Wirksamkeit gezeigt hat. [87,88,89] Kontrollierte Daten in der bipolaren Störung liegen nicht vor. Nur eine offene Studie in der Manie wurde berichtet.

Zusammenfassend kann man sagen, dass der antidepressive Effekt von Antipsychotika kein Klassenphänomen sondern ein substanzspezifisches Phänomen darstellt.

Olanzapin respektiv OFC sowie Quetiapin scheinen eine höhere antidepressive Wirksamkeit zu besitzen wie andere Substanzen.

Es bleibt abzuwarten in welchem Ausmass sich Antipsychotika in der Akut-Therapie der BPD etablieren.

Cookson et al. [90] haben als Evaluationsgrösse der antidepressiven Wirksamkeit die NNT (numbers needed to treat) eingeführt. Für LTG 200 mg [41] für Quetiapin 300 und 600mg/d [11] als auch für OFC [65] fanden die Autoren ein NNT von 4. Im Fall von Quetiapin 300 mg [13] soll die Berechnung der NNT dargestellt werden. NNT wird als  $1 / RD$  (= Remitterdifferenz) definiert. 9 % Remitter auf Quetiapin 300 mg/d ( $96/181$ ). 28,4 % Plazebo-Remitter ( $51/181$ ). Die Remitterdifferenz wird folgendermassen definiert.  $RD = (a/b) - (c/d)$ . Wenn man die Daten einsetzt sieht die Formel folgendermassen aus.  $1 / ((96/181) - (51/181)) = 1 / (0,53) - (0,28) = 1 / (0,25) = 4$ . Interessant ist die Dignität der Wirksamkeit der psychiatrischen Medikation im Vergleich zu einer internistischen, wie beispielsweise einem Lipidsenker bei dem ein NNT von 40 ausgerechnet wurde.

Ein NNT von 5 wurde in der Metaanalyse Gijsman et al. [6] für AD errechnet. Aber auch hier gilt dass die rekrutierten Patienten nur an mittelgradigen Depressionen litten; (QUET und LTG: HDRS Baseline circa 24 OFC: MADRS Baseline circa 32/60). Die antidepressiven Eigenschaften der SSTen, zumindest gibt es keine wissenschaftliche Evidenz dafür, reichen für die Akutbehandlung einer schweren depressiven Symptomatik nicht aus. So gibt es keine Evidenz dafür, dass es Alternativen zu AD in der Therapie der schweren bipolaren Depression gibt. AD in Kombination mit einem Antimanikum, als Schutz vor einem Switch, sind in der Therapie der schwergradigen bipolaren Depression immer noch die erste Wahl.

## Zusammenfassung

Um den provokant gehaltenen Titel gleich zu beantworten: AD in der Therapie der bipolaren Depression sind weder obsolet noch modern. Die Indikation hängt vom Typus sowie der Schwere der bipolaren Depression ab. Dabei beziehen sich die potentiellen affektiven Nebenwirkungen auf den Verlaufstypus respektiv patientenspezifische Faktoren und die Fragen der Wirksamkeit auf den Schweregrad der depressiven Episode. Keine Antidepressiva sollen bei rapid-cycling-Verläufen, sowie gemischten Episoden wegen potentiell destabilisierender Wirkung der AD verabreicht werden. Bei den gemischten Episoden sollen AD vermieden werden, da diese manische Symptome nach 3 Monaten negativ beeinflussen können.

Bei leicht bis mittelgradig depressiven Patienten scheint es alternative pharmakologische Interventionen in Form von Stimmungsstabilisatoren oder Antipsychotika zu den AD zu geben. Nach Nutzen-Risiko-Abwägung können in diesen Fällen aber auch Antidepressiva verschrieben werden. Trotz des Vorhandenseins von nur indirekten klinischen Hinweisen gibt, sollen schwergradige depressive Episoden mittels AD therapiert werden. Aus Sicherheitsgründen und um der Zyklizität der bipolaren Erkrankung gerecht zu werden, sollten diese immer in Kombination mit einem Antimanikum verschrieben werden. Bei den angesprochenen Alternativen zeigen weder die Antipsychotika noch die Stimmungsstabilisatoren einen Klasseneffekt. Bei den Antipsychotika scheinen Olanzapin und Quetiapin die einzigen derzeit gut belegten Alternativen mit antidepressiver Wirksamkeit zu sein. Bei den SST ist es Lamotrigin und bis zu einem gewissen Grad auch Lithium, wobei bei Lithium eine Dosisabhängigkeit (> 0,8 mmol/l) gegeben zu sein scheint. Beide Substanzen scheinen aber geringgradige akute antidepressive

Wirksamkeit zu besitzen. Bei LTG ist dessen lange Wirklatenz einem zufriedenen stellenden Einsatz hinderlich.

## Literatur

- [1] Maj M., Pirozzi R., Magliano L.R., Bartoli L.: The prognostic significance of switching in patients with bipolar disorder: a 10-year prospective follow-up study. *Am J Psychiatry* 159:1711-1717 (2002).
- [2] Peet M.: Induction of mania with selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants. *Br J Psychiatry* 164:549-550 (1994).
- [3] Othmer E., Desouza C.M., Penick E.C., Nickel E.J., Hunter E.E., Othmer S.C., Powell B.J., Hall S.B.: Indicators of mania in depressed outpatients: a retrospective analysis of data from the Kansas 1500 study. *J Clin Psychiatry* 68:47-51 (2007).
- [4] Hausmann A., Walpoth M., Conca A.: Sind Antidepressiva in der Behandlung der bipolaren Depression obsolet? Teil I. *Neuropsychiatr* 19:45-51 (2005).
- [5] Hausmann A., Hörtnagl C., Walpoth M., Fuchs M., Conca A.: Sind Antidepressiva in der Therapie der bipolaren Depression obsolet? Teil II Harte Fakt oder Artefakte? *Neuropsychiatr* 21:131-158 (2007).
- [6] Gijsman H.J., Geddes J.R., Rendell J.M., Nolen W.A., Goodwin G.M.: Antidepressants for bipolar depression: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry* 161:1537-1577 (2004).
- [7] Sachs G.S., Nierenberg A.A., Calabrese J.R., Marangell L.B., Wisniewski S.R., Gyulai L., Friedman E.S., Bowden C.L., Fossey M.D., Ostacher M.J., Ketter T.A., Patel J., Hauser P., Rapport D., Martinez J.M., Allen M.H., Miklowitz D.J., Otto M.W., Dennehy E.B., Thase M.E.: Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. *N Engl J Med* 356:1711-1722 (2007).
- [8] Grunze H., Kasper S., Goodwin G., Bowden C., Baldwin D., Licht R., Vieta E.R., Möller H.J.: Guidelines for biological treatment of bipolar disorders, part I: Treatment of bipolar depression. *World J Biol Psychiatry* 3:115-124 (2002).
- [9] American Psychiatric Association. Hirschfeld R.M.A., Bowden C.L., Gitlin M.J., Keck P.E., Perlis R.H., Suppes T., Thase M.E.: Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 159:41-50 (2002).
- [10] Ernst C.L., Goldberg J.F.: Antidepressant properties of anticonvulsant drugs for bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol* 23:182-192 (2003).
- [11] Calabrese J.R., Keck P.E. Jr., Macfadden W., Minkwitz M., Ketter T.A., Weisler R.H., Cutler A.J., McCoy R., Wilson E., Mullen J., and The BOLDER Study Group.: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Quetiapine in the Treatment of Bipolar I or II Depression. *Am J Psychiatry* 162:1351-1360 (2005).
- [12] Coppen A.: 50 years of lithium treatment of mood disorders. *Bipolar Disord* 1:3-4 (1999).
- [13] Bauer M.S., Mitchner L.: What is a "mood stabilizer"? An evidence based response. *Am J Psychiatry* 161:3-18 (2004).
- [14] Zornberg G.L., Pope H.G.Jr.: Treatment of depression in bipolar disorder: new directions for research. *J Clin Psychopharmacol.* 13:397-408 (1993).
- [15] Bhagwagar Z., Goodwin G. N.: The role of lithium in the treatment of bipolar depression. *Clin Neurosci Res* 2:222-227 (2004).
- [16] Souza F.G., Goodwin G.M.: Lithium treatment and prophylaxis in unipolar depression. *Br J Psychiatry* 158:666-675 (1991).
- [17] Franchini L., Zanardi R., Gasperini M., Perez J., Smeraldi E.: Fluvoxamine and lithium in longterm of unipolar subjects with high recurrence rate. *J Affect Disord* 38:67-69 (1996).
- [18] Kukopulos A., Reginaldi D., Laddomada P., Floris G., Serra G., Tondo L.: Course of the manic-depressive cycle and changes caused by treatments. *Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmakol* 13:156-167 (1980).
- [19] Maj M., Magliano L., Pirozzi R., Marasco C., Guaneri M.: Validity of rapid-cycling as a course specifier for bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 151:1015-1019 (1994).
- [20] Swann A.C., Bowden C.L., Morris D., Calabrese J.R., Petty F., Small J., Dilsaver S.C., Davis J.M.: Depression during mania. Treatment response to lithium or divalproex. *Arch Gen Psychiatry* 54:37-42 (1997).
- [21] Dunner D.L., Patrick V., Fieve R.R.: Rapid cycling manic depressive patients. *Compr Psychiatry* 18:561-566 (1977).
- [22] Bauer M., Adli M., Baethge C., Berghofer A., Sasse J., Heinz A., Bschor T.: Lithium augmentation therapy in refractory depression: clinical evidence and neurobiological mechanism. *Can J Psychiatry* 48:440-448 (2003).
- [23] Heit F., Nemeroff C.B.: Lithium augmentation of antidepressants in treatment-refractory depression. *J Clin Psychiatry* 59:28-33 (1998).
- [24] Ebert D., Jaspert A., Murata H., Kaschka W.P.: Initial lithium augmentation improves the antidepressant effects of standard TCA treatment in non-resistant

- depressed patients. *Psychopharmacol* 118:223-225 (1995).
- [25] Sachs G.S., Prinz D.J., Kahn D.A., Carpenter D., Docherty J.P.: The Expert Consensus Guideline Series: Medication Treatment of Bipolar Disorder 2000. A Postgraduate Medicine Special Report. The McGraw-Hill Companies, Inc. April 2000.
- [26] Suppes T., Dennehy E.B., Hirschfeld R.M., Altshuler L.L., Bowden C.L., Calabrese J.R., Crismon M.L., Ketter T.A., Sachs G.S., Swann A.C.: For the Texas Consensus Conference Panel on Medication Treatment of Bipolar Disorder: The Texas Implementation of Medication Algorithms: Update to the Algorithms for Treatment of Bipolar I Disorder. *J Clin Psychiatry* 66:870-886 (2005)
- [27] Guzzetta F., Tondo L., Centorrino F., Baldessarini R.J.: Lithium treatment reduces suicide risk in recurrent major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 68(3):380-383 (2007).
- [28] Simhandl C., Mersch J.: Lithium und Bipolare Erkrankung – eine Renaissance? *Neuropsychiatr* 21(2):121-130 (2007).
- [29] Malhi G.S., Mitchell P.B., Salim S.: Bipolar depression. *CNS Drugs* 17:9-25 (2003).
- [30] Lambert P.A.: Acute prophylactic therapies of patients with affective disorders using valpromide (dipropylacetamide). In: Emrich H.M., Okuma T., Müller A.A. (eds). *Anticonvulsants in affective disorders*. Excerpta Medica, Amsterdam (33-44) 1984.
- [31] Hayes S.G.: Long-term use of valproate in primary psychiatric disorders. *J Clin Psychiatry* 50:35-39 (1989).
- [32] Calabrese J.R., Delucchi G.A.: Spectrum of efficacy of valproate in 55 patients with rapid-cycling bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 147:431-434 (1990).
- [33] McElroy S.L., Keck P.E., Pope H.G.Jr., Hudson J.I., Faedda G.L., Swann A.C.: Clinical and research implications of the diagnosis of dysphoric or mixed mania or hypomania. *Am J Psychiatry* 149:1633-1644 (1992).
- [34] Bowden C.L., Brugger A.M., Swann A.C., Calabrese J.R., Janicak P.G., Petty F., Dilsaver S.C., Davis J.M., Rush A.J., Small J.G., Garza-Trevino E.S., Risch S.C., Goodnick P.J., Morris D.D., for the Depakote Mania Study Group: Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. *JAMA* 271:918-924 (1994).
- [35] Freeman T.W., Clothier J.L., Pazzaglia P., Lessem M.D., Swann A.C.: A double-blind comparison of valproate and lithium in the treatment of acute mania. *Am J Psychiatry* 149:108-111 (1992).
- [36] Dilsaver S.C., Swann A.C., Shoaib A.M., Bowers T.C.: The manic syndrome: factors which may predict a patient's response to lithium, carbamazepine and valproate. *J Psychiatry Neurosci* 18:61-6 (1993)
- [37] Sachs G.S., Altshuler L., Ketter T.: Divalproex versus Placebo for the treatment of bipolar depression. *APA* (2002).
- [38] McElroy S.L., Keck P.E.Jr.: Treatment guidelines for valproate in bipolar, schizoaffective disorders. *Can J Psychiatry* 38:62-66 (1993).
- [39] Davis L.L., Bartolucci A., and Petty F.: Divalproex in the treatment of bipolar depression: a Placebo controlled study. *J Affect Disord* 85:259-266 (2005).
- [40] Winsberg M.E., DeGolia S.G., Strong C.M., Ketter T.A.: Divalproex therapy in medication-naïve and mood stabilizer-naïve bipolar II depression. *J Affect Disord* 67:207-212 (2001).
- [41] Calabrese J.R., Bowden C.L., Sachs G.S., Ascher J.A., Monaghan E., Rudd G.D.: A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. *Lamictal 602 Study Group*. *J Clin Psychiatry* 60:79-88 (1999).
- [42] Calabrese J.R., Sullivan J.R., Bowden C.L., Suppes T., Goldberg J.F., Sachs G.S., Shelton M.D., Goodwin F.K., Frye M.A., Kusumakar V.: Rash in multicenter trials of lamotrigine in mood disorders: clinical relevance and management. *J Clin Psychiatry* 63:1012-1019 (2002).
- [43] Grunze H.: Reevaluating therapies for bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 66:17-25 (2005).
- [44] Sachs G.S.: Treatment of acute depression. In: Ketter T.A. (eds). *Advances in treatment of bipolar disorder*. Review of Psychiatry vol 24. American Psychiatric Publishing, Washington DC (57-109) 2005.
- [45] Margolese H.C., Beauclair L., Szkrumelak N., Chouinard G.: Hypomania induced by adjunctive lamotrigine. *Am J Psychiatry* 160:183-4 (2003).
- [46] Post R.M., Uhde T.W., Roy-Byrne P.P., Joffe R.T.: Antidepressant effects of carbamazepine. *Am J Psychiatry* 143:29-34 (1986).
- [47] Ballenger J.C., Post R.M.: Carbamazepine in manic-depressive illness: a new treatment. *Am J Psychiatry* 137:782-790 (1980).
- [48] Kramlinger K.G., Post R.M.: The addition of lithium to carbamazepine. *Arch Gen Psychiatry* 46:794-800 (1989).
- [49] Post R.M., Ketter T.A., Pazzaglia P.J., Denicoff K., George M.S., Callahan A., Leverich G., Frye M.: The place of anticonvulsant therapy in bipolar illness. *Psychopharmacology* 128:115-129 (1996).
- [50] Dilsaver S.C., Swann S.C., Chen Y.W., Shoaib A., Joe B., Krajewski K.J., Grube N., Tsai Y.: Treatment of bipolar depression with carbamazepine: results of an open study. *Biol Psychiatry* 40:935-937 (1996).
- [51] Akiskal H.S., Fuller M.A., Hirschfeld R.M., Keck P.E. Jr., Ketter T.A., Weisler R.H.: Reassessing carbamazepine in the treatment of bipolar disorder: clinical implications of new data. *CNS Spectr* 10:1-11 (2005).
- [52] Grunze H.: Antiepileptika in der Therapie bipolarer Störungen. *Neuropsychiatr* 21(2):110-120 (2007).
- [53] Kusumakar V., Yatham L.N.: An open study of lamotrigine in refractory bipolar depression. *Psychiatry Res* 72:145-148 (1997).
- [54] Young L.T., Joffe R.T., Robb J.C., MacQueen G.M., Marriott M., Patelis-Siotis I.: Double-blind comparison of addition of a second mood stabilizer versus an antidepressant to initial mood stabilizer for treatment of patients with bipolar depression. *Am J Psychiatry* 157:124-126 (2000).
- [55] Nemeroff C.B., Evans D.L., Gyulai L., Sachs G.S., Bowden C.L., Gergel I.P., Oaks R., Pitts C.D.: Double-blind placebo-controlled comparison of imipramine and paroxetine in the treatment of bipolar depression. *Am J Psychiatry* 158:906-912 (2001).
- [56] Conca A., Grohmann R., Di Pauli J., Hausmann A.: Rationale für eine Kombinationstherapie mit Antikonvulsiva in der bipolaren Erkrankung. *Neuropsychiatr* 2007;21(2):159-71
- [57] Goodwin F.K., Jamison K.R.: *Manic depressive illness*. Oxford University Press: New York (1990).
- [58] Masand P.S.: Weight gain associated with psychotropic drugs. *Expert Opin Pharmacother* 1:377-389 (2000).
- [59] Goldberg J.F., Perlis R.H., Ghaemi S.N., Calabrese J.R., Bowden C.L., Wisniewski S., Miklowitz D.J., Sachs G.S., Thase M.E.: Adjunctive antidepressant use and symptomatic recovery among bipolar depressed patients with concomitant manic symptoms: findings from the STEP-BD. *Am J Psychiatry* 164:1348-1355 (2007).
- [60] Perlis R.H., Ostacher M.J., Patel J.K., Marangell L.B., Zhang H., Wisniewski S.R., Ketter T.A., Miklowitz D.J., Otto M.W., Gyulai L., Reilly-Harrington N.A., Nierenberg A.A., Sachs G.S., Thase M.E.: Predictors of recurrence in bipolar disorder: primary outcomes from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatry* 163(2):217-224 (2006).
- [61] Calabrese J.R., Kasper S., Johnson G., Tajima O., Vieta E., Yatham L.N., Young A.H.: International Consensus on bipolar I depression treatment guidelines. *J Clin Psychiatry* 65:569-579 (2004)
- [62] Chengappa R., Suppes T., Berk M.: Treatment of bipolar mania with atypical

- antipsychotics. *Expert Rev Neurother* 4:17-25 (2004).
- [63] Keck P.E. Jr., Strakowski S.M., McElroy S.L.: The efficacy of atypical antipsychotics in the treatment of depressive symptoms, hostility, and suicidality in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 61(3):4-9 (2000).
- [64] Vieta E., Ros S., Goikolea J.M., Benabarre A., Popova E., Comes M., Capapey J., Sanchez-Moreno J.: An open-label study of amisulpride in the treatment of mania. *J Clin Psychiatry* 66:575-8 (2005).
- [65] Tohen M., Baker R.W., Altshuler L.L., Zarate C.A., Suppes T.Z., Ketter T.A., Milton D.R., Risser R., Gilmore J.A., Breier A., Tollefson G.A.: Olanzapine versus divalproex in the treatment of acute mania. *Am J Psychiatry* 159:1011-1017 (2002).
- [66] Hirschfeld R.M., Keck P.E. Jr., Kramer M., Karcher K., Canuso C., Eerdekens M., Grossman F.: Rapid antimanic effect of risperidone monotherapy: a three week multicentre, double-blind, Placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 161:1057-1065 (2004).
- [67] Tohen M., Vieta E., Calabrese J., Ketter T.A., Sachs G., Bowden C., Mitchell P.B., Centorrino F., Risser R., Baker R.W., Evans A.R., Beymer K., Dube S., Tollefson G.D., Breier A.: Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch Gen Psychiatry* 60: 1079-1088 (2003), correction 61:176 (2004).
- [68] Thase M.E., Macfadden W., Weisler R.H., Chang W., Paulsson B., Khan A., Calabrese J.R., BOLDER II Study Group: Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: a double-blind, Placebo-controlled study (the BOLDER II study). *J Clin Psychopharmacol* 26: 600-609 (2006).
- [69] Keck P.E. Jr., Corya S.A., Altshuler L.L., Ketter T.A., McElroy S.L., Case M., Briggs S.D., Tohen M.: Analyses of treatment-emergent mania with olanzapine/fluoxetine combination in the treatment of bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 66:611-616 (2005).
- [70] Tohen M., Chengappa K.N., Suppes T., Zarate C.A. Jr., Calabrese J.R., Bowden C.L., Sachs G.S., Kupfer D.J., Baker R.W., Risser R.C., Keeter E.L., Feldman P.D., Tollefson G.D., Breier A.: Efficacy of olanzapine in combination with valproate or lithium in the treatment of mania in patients partially nonresponsive to valproate or lithium monotherapy. *Arch Gen Psychiatry* 59:62-69 (2002).
- [71] Baker R.W., Brown E., Akiskal H.S., Calabrese J.R., Ketter T.A., Schuh L.M., Trzepacz P.T., Watkin J.G., Tohen M.: Efficacy of olanzapine combined with valproate or lithium in the treatment of dysphoric mania. *Br J Psychiatry* 185:472-478 (2004).
- [72] Baker R.W., Tohen M., Fawcett J., Risser R.C., Schuh L.M., Brown E., Stauffer V.L., Shao L., Tollefson G.D.: Acute dysphoric mania: treatment response to olanzapine versus Placebo. *J Clin Psychopharmacol* 23:132-137 (2003).
- [73] Tohen M., Sanger T.M., McElroy S.L., Tollefson G.D., Chengeppa K.N., Daniel G.D., Petty F., Centorrino F., Wang R., Drundy S.L., Greaney M.G., Jacobs T.G., David S.R., Toma V.: Olanzapine versus Placebo in the treatment of acute mania. *Am J Psychiatry* 156(5):702-709 (1999).
- [74] Sanger T.M., Tohen M., Vieta E., Dunner D.L., Bowden C.L., Calabrese J.R., Feldman P.D., Jacobs T.G., Breier A.: Olanzapine in the acute treatment of bipolar I disorder with a history of rapid cycling. *J Affect Disord* 73:155-161 (2003).
- [75] Sajatovic M., Brescan D.W., Perez D.E., DiGiovanni S.K., Hattab H., Ray J.B., Bingham C.R.: Quetiapine alone and added to mood stabilizers for serious mood disorders. *J Clin Psychiatry* 62:728-732 (2001).
- [76] Peuskens J.: Risperidone in the treatment of patients with chronic schizophrenia: a multi-national, multi-centre, double-blind, parallel-group study versus haloperidol. *Br J Psychiatry* 166:712-726 (1995).
- [77] Vieta E., Goikolea J.M., Corbella B., Benabarre A., Reinares M., Martinez G., Fernandez A., Colom F., Martinez-Aran A., Torrent C.: Group for the study of risperidone in affective Disorders (GSRAD): Risperidone safety and efficacy in the treatment of bipolar and schizoaffective disorders: results from a 6-month multicenter, open study. *J Clin Psychiatry* 62:818-825 (2001).
- [78] Vieta E., Gastó C., Colom F., Reinares M., Martinez-Arán A., Benabarre A., Akiskal H.S.: Role of risperidone in bipolar II: an open 6-month study. *J Affect Disord* 67:213-219 (2001).
- [79] Vieta E., Herraiz M., Parramon G., Goikolea J.M., Fernández A., Benabarre A.: Risperidone in the treatment of mania: efficacy and safety results from a large, multicentre, open study in Spain. *J Affect Disord* 72:15-19 (2002).
- [80] Yatham L.N., Binder C., Riccardelli R., Leblanc J., Connolly M., Kusumakar V., RIS-CAN 25 Study Group: Risperidone in acute and continuation treatment of mania. *Int Clin Psychopharmacol* 18:227-235 (2003).
- [81] Shelton R.C., Stahl S.M.: Risperidone and paroxetine given singly and in combination for bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 65:1715-1719 (2004).
- [82] Weisler R., Warrington L., Dunn J.: Adjunctive ziprasidone in bipolar mania: short and long-term data presented at the 157th annual meeting of the American Psychiatric Association, May 1-6, New York (2004).
- [83] Potkin S.G., Keck P.E., Segal S., Ice K., English P.: Ziprasidone in acute bipolar mania. *J Clin Psychopharmacol* 25:301-310 (2005).
- [84] Keck P.E. Jr., Versiani M., Potkin S., West S.A., Giller E., Ice K.: Ziprasidone in mania Study Group. Ziprasidone in the treatment of acute bipolar mania: a three-week, Placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Am J Psychiatry* 160:741-748 (2003).
- [85] Schoemaker H., Claustre Y., Fage D., Rouquier L., Chergui K., Curet O., Oblin A., Gonon F., Carter C., Benavides J., Scatton B.: Neurochemical characteristics of amisulpride, an atypical dopamine D2/D3 receptor antagonist with both presynaptic and limbic selectivity. *J Pharmacol Exp Ther* 280:83-97 (1997).
- [86] Peuskens J., Moller H.J., Puech A.: Amisulpride improves depressive symptoms in acute exacerbations of schizophrenia: comparison with haloperidol and risperidone. *Eur Neuro-psychopharmacol* 12:305-10 (2002).
- [87] Lecrubier Y., Boyer P., Turjanski S., Rein W.: Amisulpride versus imipramine and Placebo in dysthymia and major depression. Amisulpride Study Group. *J Affect Disord* 43: 95-103 (1997).
- [88] Cassano G.B., Jori M.C., AMIMAJOR Group.: Efficacy and safety of amisulpride 50 mg versus paroxetine 20 mg in major depression: a randomized, double-blind, parallel group study. *Int Clin Psychopharmacol* 17:27-32 (2002).
- [89] Montgomery S.A.: Dopaminergic deficit and the role of amisulpride in the treatment of mood disorders. *Int Clin Psychopharmacol* 4:9-17 (2002).
- [90] Cookson J., Keck P.E. Jr., Ketter T.A., Macfadden W.: Number needed to treat and time to response/remission for quetiapine monotherapy efficacy in acute bipolar depression: evidence from a large, randomized, Placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 22:93-100 (2007).