

Sind Antipsychotika der zweiten und dritten Generation auch Phasenprophylaktika?

Eine systematische Analyse der Literatur

ARMAND HAUSMANN^{1,2}, ROBERT STRAUSS^{1,2}, ULRIKE WEISS¹, ANDREAS CONCA³

Zusammenfassung: *Hintergrund:* Aufgrund der guten therapeutischen Wirkung war Lithium über 50 Jahre der Inbegriff eines Stimmungsstabilisators. Die ersten Definitionen dieser Substanzklasse spiegelten den Versuch wider, eine neue Medikamentenkategorie mit stimmungsmodulierenden Eigenschaften zu bestimmen, welche weder Antidepressiva noch klassische Neuroleptika waren. Hintergrund dieser Bemühungen war das Wissen um die potentielle destabilisierende Wirkung der Antidepressiva, respektiv um die depressiogene Wirkung klassischer Neuroleptika. Berichte über die antimanische und antidepressive Wirkung des Clozapin waren die ersten über die bimodalen und potentiell stimmungs-stabilisierenden Eigenschaften der neueren Antipsychotika.

Methoden: Um die Frage zu klären, ob neuere Antipsychotika bei bipolaren Erkrankungen in der Akutphase und/oder in der Prophylaxe mit Erfolg eingesetzt werden können, wurde Literatur verwendet welche mittels PubMed (Mesh-Database) im Internet unter den Stichworten antipsychotics, atypicals, bipolar disorder und moodstabilizer gefunden wurden. Durch Querreferenzierung sowie Konsultation neuerer Bücher zum Thema Bipolare Störung und Teilnahme an Expertenkonferenzen wurden die Daten ergänzt.

Ergebnisse: Im Sinne eines Klassenphänomens sind neuere Antipsychotika als Monotherapie und besonders in Kombination mit Lithium oder Valproat akut antimanisch wirksam. Die antidepressive Wirkung wurde mit Ausnahme von Quetiapin und Olanzapin als sekundäres Outcome-Kriterium erhoben, sodass die Datenlage unterschiedlicher Qualität ist. Hier zeichnet sich eine substanzspezifische Wirksamkeit ab. Während Olanzapin und Risperidon eine niedere antidepressive Effektstärke haben, ist diese bei Quetiapin hoch. Daten zur prophylaktischen Wirksamkeit gibt es nur für Olanzapin; dabei verhindert es, ähnlich wie Lithium, eher manische als depressive Rezidive.

Schlussfolgerungen: Die strengen Kriterien eines Stimmungsstabilisators scheinen die neueren Antipsychotika genau so wenig wie Lithium, Lamotrigin, Valproat oder Carbamazepin zu erfüllen. Neuere Antipsychotika scheinen jenen Substanzen zuordenbar zu sein, welche wie die meisten sogenannten Moodstabilizer teilweise stimmungsstabilisierende Wirkung zeigen, ohne aber im engeren Sinn selber ein SST zu sein. Diese Substanzen werden in Kombination mit anderen Substanzen Verwendung finden. Da es keinen universellen SST gibt, bleibt eine Monotherapie bei bipolaren Patienten wahrscheinlich auch in Zukunft eine Ausnahme. Eine Abwägung des Krank-

heitsverlaufs, des akuten Krankheitsbildes sowie die für jeden Patienten individuell durchzuführende Abwägung des Wirkung-Nebenwirkungs-Spektrums wird zur adäquaten pharmakologischen Therapie führen. Diese Therapie wird oft eine Kombinationstherapie sein.

Schlüsselwörter: Neuere Antipsychotika der zweiten und dritten Generation, Bipolare Störung, Akutbehandlung, Erhaltungstherapie, Phasenprophylaktika.

Are second and third generation antipsychotics moodstabilizers? A systematical analysis of the literature.

Abstract: *Background:* Because of a broad benefit in bipolar disorder, lithium was the prototype of a moodstabilizer for about half a century. Early definitions of a moodstabilizer tried to describe a psychopharmacological class beyond antidepressants and typical neuroleptics, as they were known to either induce a switch into mania or induce cycle acceleration or for the case of typical neuroleptics lead into depression. Clozapine was the first atypical reported to have beside its antimanic effects additional antidepressant and moodstabilizing properties.

Methods: In order to assess efficacy of atypicals in bipolar disorder a search using PubMed and Mesh-database was performed. Additional information was gained by cross-referencing from papers found. Data from controlled studies as well as supplementary information from review articles and expert meetings pertinent to the topic were used.

Results: The acute antimanic action seems to be a class effect of atypicals since all of them generate comparably good results in a monotherapy or as added to moodstabilizers. In contrast to the robust data in mania, antidepressant effects were assessed with the exception of quetiapine and olanzapine as second outcome criteria. These effects seem to be substance-specific, ranging from low for olanzapine and risperidone to potent for quetiapine. With the exception of olanzapine atypicals in maintenance therapy have yet to be tested in large scale controlled studies. Paralleling lithium olanzapine seems to prevent more from manic than depressive recurrence.

Conclusions: Atypicals as well as many others so called moodstabilizers such as lamotrigine, valproate or carbamazepine do not meet the narrow definition of a moodstabilizer. Newer antipsychotics seem to belong to the vast majority of drugs with partial moodstabilizing properties without being a moodstabilizer themselves. These agents need to be combined in order to cover the needed therapeutical spectrum from antimanic to antidepressive and prophylactic effects. As there is no universally acting moodstabilizer, monotherapy in bipolar disorder will remain an exception. A clever combination of drugs, based upon the current symptoms, the cause of the disease and weighting of wanted effects and adverse events, will guide the clinician in his choice to an individual pharmacological therapy.

Keywords: Newer second and third generation antipsychotics; bipolar disorder; acute treatment; continuation treatment; maintenance treatment; moodstabilizers.

¹ Tagesklinik für Affektive Erkrankungen der Univ.-Klinik für Psychiatrie Innsbruck

² Medizinische Universität Innsbruck, Austria

³ Landes- Krankenhaus Rankweil, Abteilung für Psychiatrie I, Rankweil, Austria

Ao Univ.-Prof. Dr. Armand Hausmann, Medizinische Universität Innsbruck, Univ.- Klinik für Psychiatrie Innsbruck, Anichstrasse 35a, 6020 Innsbruck, Österreich, E-mail: armand.hausmann@uibk.ac.at

EINLEITUNG

Lithium war über fünf Jahrzehnte der Prototyp eines Stimmungsstabilisators. Die dreifache Wirksamkeit des Lithiums, die akute antimanische, die mittlerweile als nur mäßig eingestufte antidepressive sowie die prophylaktische Wirkung haben den Begriff eines SST in der Klinik geprägt. Seit der Einführung des Lithiums gab es über Jahrzehnte wenig Weiterentwicklung auf dem Gebiet dieser Substanzklasse. In den letzten Jahren kam eine Fülle an neuen Medikamenten mit potentiell stimmungsstabilisierenden Effekten auf den Markt. Valproat wurde durch die amerikanische Food and Drug Administration (FDA) als Antimanikum für die bipolare Störung im Jahr 1994 zugelassen. Seit dieser Zeit verdrängte es Lithium sukzessive von der Stelle des meistverschriebenen Medikaments bei der bipolaren Störung. Seit 1996 sind neue Antikonvulsiva wie Lamotrigin (LTG) in der Therapie der bipolaren Störung verfügbar. Die ersten Berichte über die antimanische und prophylaktische Wirksamkeit von atypischen Neuroleptika bezogen sich auf das Clozapin (Zarate et al., 1995 / Frye et al., 1997). Bald folgten Studien zu Risperidon (Tohen et al., 1996) und Olanzapin (Tohen et al., 1999 / Tohen und Zarate, 1998 / Ghaemi und Godwin, 1999).

Da neuere Antipsychotika eine weniger ausgeprägte D2-Blockade induzieren und schneller vom Rezeptor dissoziieren als klassische Neuroleptika (Kapur und Seeman, 2001), haben diese im Vergleich weniger EPS-Nebenwirkungen. Im Gegensatz zu den klassischen Neuroleptika, welche im Verdacht stehen, depressiogen zu wirken (Hausmann und Fleischhacker, 2000), wurden erstmals Berichte über die antidepressive Wirksamkeit der neueren Antipsychotika in der Behandlung von Patienten mit Schizophrenie berichtet. Aber wie kann man sich den Wirkmechanismus eines Neuroleptika-induzierten antidepressiven Effekts vorstellen? Das Konzept des atypischen Mechanismus der neueren Antipsychotika besteht in ihrer hohen 5HT₂/D₂-Rezeptorblockade-Quotienten. Die antidepressive Wirkung könnte durch die 5HT₂-Blockade im Striatum, welche mit einer vermehrten Dopaminausschüttung einhergeht, zusammenhängen. Neuere Antipsychotika erhöhen auch die präfrontale Dopaminaktivität, die einen antidepressiven Effekt haben könnte. Einige der neueren Antipsychotika wie Zoltepin, (Rowley et al. Neuropsychopharmacol, 1998) oder Ziprasidon (Seeger et al. J Pharmacol Exp Ther 1995) hemmen sogar zusätzlich die Noradrenalin- und/oder Serotonin-Wiederaufnahme, weshalb sie eigentlich auch antidepressive Eigenschaften haben müssten.

Die Verschreibung von neueren Antipsychotika der zweiten (Olanzapin, Risperdal, Ziprasidon, Amisulprid) und dritten Generation (Aripiprazol) bei affektiven Störungen in der klinischen Praxis ist weit verbreitet. Ambulant werden bis zu 60% der bipolar erkrankten Patienten mit Antipsychotika behandelt (Verdoux et al., 1996 / Keck et al., 1996 / Denicoff et al., 2000 / Levine et al., 2000 / Zarate und Tohen, 2000). Die klinischen Gründe hierfür, wissenschaftlich fundierte klinische Daten gibt es dafür recht wenige, liegen auf der Hand. Antipsychotika erlauben die Kontrolle von Agitation oder Überaktivität sowie aggressivem Verhalten.

Wir wissen also, dass neuere Antipsychotika, wie auch die klassischen Neuroleptika, im Allgemeinen akut antimanisch wirken. Dass neuere Antipsychotika auch akut zu einem gewis-

sen Grad antidepressiv wirksam sind, wissen wir aus Studien bei Patienten mit Schizophrenie. Aber sind Antipsychotika auch prophylaktisch wirksam oder reicht eine dieser drei Eigenschaften aus, um die Definition eines SST zu erfüllen? Um diese Fragen beantworten zu können, wollen wir im nächsten Abschnitt auf die Definition eines SST eingehen. Dazu ist es sinnvoll zuvor die krankheitsimmanenten Phasenverläufe zu definieren. Die Akutphase der Erkrankung wird meistens definiert als eine zweimonatige Episode. Die anschließende Zeit wird als Fortführungsphase, welche sich vom 2. bis zum 6. Monat erstreckt, bezeichnet. Während der Fortführungsperiode ist der natürliche Verlauf der Erkrankung aktiv und das Absetzen einer bestehenden Therapie resultiert in einem Sichtbarwerden der nach wie vor bestehenden aktuellen Episode (Ghaemi et al., 2004). Nach sechs Monaten beginnt die Erhaltungsphase und kann als Zeit gesehen werden, in der der natürliche Verlauf der Episode abgeklungen ist. Neuauftretende Symptome werden in diesem Zeitraum als Rückfall (recurrence) in eine neue Episode bewertet.

WAS IST EIN PHASENPROPHYLAKTIKUM?

Das Wort Phasenprophylaktikum geht uns im Rahmen des klinischen Alltags schnell über die Lippen wenn wir über Patienten mit affektiven Störungen reden. Aber gibt es eine allgemein gültige Definition dieses Begriffs? Bezeichnen wir damit eine Substanz, welche im Verlauf der affektiven Erkrankung die Inzidenz der depressiven und manischen Phasen verringert oder soll diese Substanz auch akut antidepressiv und antimanisch wirksam sein oder gar alle Eigenschaften besitzen, wie zusätzlich den Schweregrad der Episoden abschwächen, die Phasen verkürzen, die Intervalle verlängern, das bimodale Kippen verhindern? Wohl auch wegen dieser dynamischen Komplexität gibt es keine einheitliche operationalisierte Definition. Es scheint sich eher um einen nicht klar umrissenen klinischen Begriff zu handeln. Auch die Food and Drug Administration (FDA) in den USA ist diesbezüglich nicht besonders hilfreich da unter dieser Terminologie kein Medikament am Markt zugelassen wird. Die FDA lässt Medikamente zu, welche in bestimmten Phasen der Bipolaren Störung, wie beispielsweise in der Manie, der Depression und in der Prophylaxe wirksam sind. So ist beispielsweise LTG das einzige Medikament welches eine Zulassung in der akuten Depression besitzt. Vielleicht ist ein historischer Exkurs hilfreich, den Begriff näher zu bestimmen.

In der modernen Ära der Psychopharmakologie ist es Lichtfeld (1960), welcher das erste Mal den Begriff Moodstabilizer verwendete. Historisch gesehen wurde der Begriff Moodstabilizer hauptsächlich auf antimanisch wirkende Substanzen angewandt. Die ersten Schritte zur Konzeptionalisierung des Begriffs SST's wurden im Buch „Manic Depressive Illness“ (Goodwin und Jamison, 1990) unternommen. Die Autoren versuchten die Wirksamkeit von Lithium jener von typischer Neuroleptika sowie auch von Antidepressiva (AD) gegenüberzustellen. Man wusste, dass typische Neuroleptika zwar die akute Manie *behandeln*, dass sie aber durch die dopaminerge Blockade gleichzeitig depressiogen wirken können. Auf der anderen Seite schien die Gabe von AD besonders bei bipola-

ren Patienten zur Destabilisierung der Erkrankung zu führen, da Kippphänome und/oder Frequenzsteigerung der Phasen beschrieben wurden. Da keine der beiden genannten Klassen in der Lage war, dem Bedürfnis der Patienten und Kliniker nach längerfristiger Stabilisierung zu genügen, musste aufgrund des krankheitsimmanenten, rezidivierenden, langjährigen Therapiebedarfs eine neue Substanzklasse gefunden werden. Lange Zeit war Lithium die Substanz, welche den pharmakologischen Erfordernissen am nächsten kam. Aber immerhin liegt die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs nach sieben Jahren auch unter Lithium bei 70%. Der Versuch einer Definition wurde von Bowden (1998) als auch von Sachs (1996) unternommen. Beide empfahlen einen eher breiten Begriff in der Bestrebung, möglichst viele neue Substanzen in diese Definition aufnehmen zu können. Nach Bowden ist ein SST ein Medikament, welches die Frequenz und/oder Intensität von manischen, hypomanischen, depressiven oder gemischten Episoden bei Patienten mit bipolarer Störung positiv beeinflusst und welches nicht eine Zunahme oder Verschärfung anderer Episoden der bipolaren Störung bewirkt. Bowden fokussierte eher auf die akute Phase als auf die Prophylaxe während Sachs eher auf die antizyklische, phasenprophylaktische Wirksamkeit hin abzielte. Wenn man die zwei Definitionen von Sachs und Bowden zusammenfasst, dann ist ein Moodstabilizer eine Substanz, welche Wirksamkeit in mindestens einer der drei Phasen der bipolaren Störung, akute Manie, akute Depression oder Prophylaxe zeigte und welche kein Kippen in die gegenteilige Phase bewirkt. Eine engere oder konservativere Definition wurde von Calabrese und Rapport (1999) vorgeschlagen. Die Autoren empfehlen, dass das Schlüsselkriterium eines Moodstabilizers darin besteht, akut bimodal wirksam zu sein. Das hieße, dass ein Moodstabilizer nicht nur in der akuten Manie, sondern auch in der Depression oder gemischten Episode wirksam sein soll und dass diese Wirksamkeit sich auch auf eine bimodale Prophylaxe auszudehnen habe. Während diese Definition noch am ehesten Lithium einschließen würde, würde beispielsweise LTG, welches Wirksamkeit in der Prophylaxe gezeigt hat, ausgeschlossen werden. Grund hierfür ist, dass LTG in der akuten Depression aufgrund der langen Titrationsphase nicht wirklich gut einsetzbar ist und die Substanz in der akuten Depression von fraglicher Wirksamkeit ist und in der akuten Manie kaum Wirksamkeit zeigte (Grunze, 2005).

KLASSISCHE NEUROLEPTIKA

Im klinischen Alltag werden Antipsychotika in der Behandlung der bipolaren Erkrankung in hohem Umfang eingesetzt. Interessant dabei ist, dass die meisten der behandelten Patienten (85%) klassische Neuroleptika erhalten (Ahmed und Anderson, 2001 / Tohen et al., 2001).

Die Wirksamkeit klassischer Neuroleptika in der Akutphase der Manie ist bewiesen (Chou, 1991 / Prien et al., 1972). Zusätzlich zu dieser akuten Wirkung scheinen sie auch hilfreich in der Prävention manischer Phasen zu sein (Tohen und Zarate, 1998 / Littlejohn et al., 1994). Die Frage, ob klassische Neuroleptika depressiogen wirken, ist nach wie vor nicht schlüssig zu beantworten. Eine rezente Studie (Zarate und Tohen, 2004), in welcher 37 Patienten zu einer Perphenazin+ SST (Lithium, Valproat

oder Carbamazepin)-Kombination (n=19) sowie eine SST+Placebo Gruppe (n=18) randomisiert wurden, liefert Hinweise für diese Annahme. Depressive Rückfälle, dysphorische Episoden und EPMS wurden in dem halben Jahr Beobachtungszeitraum ausschließlich in der Perphenazin-Gruppe gesehen. Die Zeit zum depressiven Rezidiv betrug 160 Tage. Die Zeit zum Therapieabbruch war in der Perphenazin-Gruppe signifikant kürzer als in der SST-Placebogruppe ($p < 0.03$). Die Anzahl jener Patienten, welche die Studie zu Ende brachten, war mit 83,3 % versus 47,4 % signifikant größer zugunsten der Patienten in der SST+Placebo-Gruppe ($p < 0.05$). Nicht nur das schlechte outcome sondern auch die Nebenwirkungen klassischer Neuroleptika sollten bei der Behandlung bipolarer Patienten bedacht werden. Zirka 80% dieser Patienten entwickeln ein Parkinsonoid und ca. 65% entwickeln eine akute Akathisie (Brüne, 1999). Bipolare Patienten entwickeln drei mal häufiger tardive Dyskinesien (25-45%) als Patienten mit Schizophrenie wenn diese mit klassischen Neuroleptika behandelt werden (Mukherjee et al., 1986 / Kane, 1999).

NEUERE ANTIPSYCHOTIKA

CLOZAPIN

Eine große Anzahl von Einzelfallberichten suggeriert, dass Clozapin eine bimodal oder stimmungsstabilisierende Wirksamkeit besitzt (Barbini et al., 1997 / Suppes et al., 1999 / Calabrese et al., 1996 / Zarate et al., 1995).

Allerdings wurden nie randomisierte doppelblind kontrollierte Studien in irgendeiner Phase der bipolaren Störung durchgeführt. Clozapin wird aber nicht nur durch den Mangel an kontrollierten Studien sondern auch aufgrund der hämatotoxischen Nebenwirkungen ein Medikament der 3. Wahl bleiben (Frye et al., 1998 / Naheed und Green Curr, 2001).

OLANZAPIN

Olanzapin in der akuten Manie

Die akute antimanische Wirkung von Olanzapin ist sowohl in der akuten bipolaren Manie gegen Placebo als auch gegen eine Vergleichssubstanz, wie Haloperidol, Valproat oder Lithium getestet worden.

In einer von Tohen und Mitarbeitern (1999) publizierten Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Olanzapin (n=70) versus Placebo (n=69) in einer Gruppe von BP-I-Patienten mit akuter manischer oder gemischter Episode über 3 Wochen randomisiert doppelblind verglichen. Der Gruppenvergleich ergab ab der ersten Woche einen signifikanten Unterschied im mittleren Rückgang des YMRS (Young Mania Rating Scale)-Gesamt-Scores zugunsten von Olanzapin über die Zeit ($p < 0,001$). Auch waren am Ende der drei Wochen die Responderaten, definiert als eine 50%ige Reduktion im YMRS über die Zeit, in der Olanzapingruppe signifikant höher als in der Placebogruppe (65% vs. 43% $p=0,02$). In der Reduktion der YMRS war kein signifikanter Gruppenunterschied zwischen Patienten mit und ohne psychotischen Symptome festzustellen ($p=0,88$). Hinsichtlich des Auftretens von EPS gab es zwar keinen Gruppenunterschied, doch hatten die Patienten, welche Olanzapin erhielten, im Vergleich zur Placebogruppe signifikant an

Körpergewicht zugelegt (2,1 vs. 0,45 kg). Eine Post-hoc-Analyse der manisch-dysphorischen Patienten aus dem soeben beschriebenen Patientenkollektiv mit einer rapid cycling (RC)-Anamnese (Tohen et al., 1999) welche mittels Olanzapin (5-20 mg/d, n=19) vs. Placebo (n=26) behandelt wurden, zeigte, dass signifikant weniger Patienten in der Placebo-Gruppe diese dreiwöchige Studie abschlossen (73,7% vs. 34,6% p=0,016). Es zeigte sich kein signifikanter Gruppenunterschied über die Zeit in der Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D-21) welche als sekundäres Outcome-Kriterium erhoben worden war (Sanger et al., 2003).

Die Wirksamkeit von OLZ in der akuten Behandlung von gemischt bipolaren Störungen wurde in zwei weiteren Studien untersucht (Baker et al., 2003 / Baker et al., 2004).

In einer dieser Studien wurden post-hoc gepoolte Daten von zwei vergleichbaren doppelblind randomisierten Studien (n=246, Olanzapin 5-20 mg/d vs. Placebo über drei Wochen) in der akuten dysphorischen und nichtdysphorischen Manie (unterschieden durch einen HAM-D > 20) analysiert. Es konnten 28% der BP-I-Patienten *als an einer gemischten Episode leidend* identifiziert werden (Olanzapin n=33 / Placebo n=35). Die mit Olanzapin behandelten Patienten zeigten innerhalb einer Woche eine signifikante Verbesserung in der YMRS (p≤0,011) und der HAM-D (p≤0,025). Dieser Effekt blieb über drei Wochen bestehen (Baker et al., 2003).

Die akute Wirksamkeit des Olanzapin (5-20 mg/d) wurde akut über drei Wochen als Monotherapie gegen Valproat (500–2500 mg/d) bei bipolar manischen und gemischten Episoden in einer randomisierten doppelblind Studie (n=248) verglichen. Die mittlere YMRS reduzierte sich signifikant von 27,4 um 13,4 Gesamtpunkte bei Patienten in der Olanzapin-Gruppe gegenüber 10,4 (Ausgangswert 27,9) bei Patienten in der Valproat-Gruppe (p<0,03).

Die HAM-D wurde als sekundäres Outcome-Kriterium evaluiert und es konnte in der Olanzapin-Gruppe kein Gruppenunterschied in der mittleren HAM-D-Reduktion zu Valproat gefunden werden (-3,5 VLP vs. -4,9 OLZ p=0,31) (Tohen et al., 2002).

Auch scheinen sowohl schwer zu behandelnde RC-Patienten gut auf die Therapie *mit Olanzapin-Mono* anzusprechen (Vieta et al., 2004). Eine Post-hoc-Analyse von 2 placebo-kontrollierten Studien über drei bis vier Wochen (Tohen et al., 1999 / Tohen et al., 2000) (RC n=90 vs. non-RC n=164) erbrachte eine bessere akute antimanische Wirksamkeit für RC-Patienten im Vergleich zu non-RC Patienten gemessen an Responderaten der YMRS (p=0,003).

Olanzapin add-on Studien in der akuten Manie

In einer doppelblind placebo-kontrollierten Studie über sechs Wochen (n=344) wurden Patienten mit bipolar-manischer Episode oder gemischter Episode zu Olanzapin + SST (VPS oder Lithium) oder Placebo + SST (VPS oder Lithium) randomisiert. Diese Patienten hatten zuvor inadäquat auf Lithium oder Valproat angesprochen.

Nach sechs Wochen waren die YMRS-Score signifikant in der Olanzapin Kombinationsgruppe verglichen zur Monotherapiegruppe verbessert (-13,11 vs. -9,10 / p=0,003). Auch reduzierte die Olanzapin-add-on Therapie die HAM-D-21 signifikant mehr als die Placebo-Co-Therapie (4,98 vs. 0,89 / p<0,001).

Die Analyse der Patienten mit gemischter bipolarer Episode (n=175) kam zum Ergebnis, dass die YMRS-Scores sich signifikant über die Zeit in der Olanzapin-Kombination im Vergleich zur SST-Monotherapie gebessert hatten (p<0,001). Die Olanzapin-Kombinationstherapie (n=51) verhinderte signifikant besser das Kippen in die Depression besser als die SST-Monotherapie (n=48) (Lithium oder Valproat) (p=0,021). Zur Methodologie ist zu sagen, dass von Patienten mit einer Olanzapin Zugabe zu bestehender Therapie von vorne herein eine bessere Wirkung zu erwarten war als von denjenigen Patienten, welche bisher auf ihre Medikation nicht *respondiert* hatten (Tohen et al., 2002).

Eine andere doppelblind kontrollierte Studie über 2 x 6 Wochen in der Patienten mit akuter bipolarer Manie zu Olanzapin (n=234 / 5-20 mg/d) oder Haloperidol (n=219 / 3-15 mg/d) randomisiert wurden, enthielt zu 6% Patienten mit einer gemischter Episode. Remissionsraten für YMRS (≤12) und HAM-D (≤8) waren für beide Gruppen nach sechs Wochen gleich (52,1% vs. 46,1% p=0,15).

Im zweiten sechswöchigen Studienteil wurden Patienten aufgenommen welche im CGI zumindest eine Verbesserung um einen Punkt zeigten. Ein Rückfall in eine affektive Episode im Allgemeinen war hier in der Haloperidol-Gruppe genau so oft zu beobachten wie in der Olanzapin-Gruppe (14,8% vs. 13,1% p =0,04). Ein Rückfall in die Depression war signifikant schneller in der Haloperidol-Gruppe zu sehen als in der Olanzapin-Gruppe (p=0,04). Obschon die Autoren versichern, dass das Studiendesign von vornherein festgelegt war, erscheint es zumindest ungewöhnlich, Patienten in zwei aufeinanderfolgende kontrollierte Studien aufzunehmen (Tohen et al., 2003).

Olanzapin (5-20 mg/d) wurde in Kombination mit Lithium oder Valproat vs. Placebo posthoc bei Patienten mit dysphorischer Manie untersucht. Es handelt sich um eine doppelblind randomisierte Studie über sechs Wochen. Die Patienten (n=85) hatten eine signifikant höhere mittlere HAM-D-Reduktion über die Zeit wenn sie Olanzapin als Co-Therapeutikum (zu Lithium oder Valproat) erhielten verglichen zu Placebo (zu Lithium oder Valproat)(p<0,001) (Baker et al., 2004).

Eine interessante Kombinationsstudie von Olanzapin und Topiramate bei manischen (n=14), hypomanischen (n=6), depressiven (n=2), und gemischten (n=1) Episoden sowie drei euthymen RC-Patienten wurde in einer offenen Studie über ein Jahr untersucht. Allerdings beendeten nur 13 (50%) der Patienten die Studie. Hintergrund dieser Untersuchungen war nicht so sehr die Effizienzsteigerung durch Kombinationstherapie, als vielmehr die durch Olanzapin bedingten Nebenwirkungen wie die bekannte Gewichtszunahme sowie die bekannte Gewichtsreduktion unter Topiramate. Über die Zeit verbesserte sich die YMRS (p<0,0001), die HAM-D (p<0,05) sowie die modifizierte CGI für bipolare Störungen (Manie: p<0,0001, Depression: p<0,05, insgesamt p<0,0001). Die meisten Patienten nahmen zwar zunächst an Gewicht zu, aber nach 12 Monaten war die mittlere Gewichtsveränderung -0,5±1,1 kg. Die wissenschaftliche Aussage ist nicht nur wegen des offenen Studiendesigns und der kleinen Anzahl an eingeschlossenen Patienten, sondern auch wegen der hohen Dropout-Rate deutlich eingeschränkt (Vieta et al., 2004).

Bei bipolaren Patienten wurde in der Akutphase auch die Lebensqualität unter der Kombinationstherapie Olanzapin + SST (Lithium oder Valproat) untersucht. Hierzu wurden BP-I-Patienten über sechs Wochen randomisiert zu entweder Olanzapin + SST (n=224) oder Placebo + VPS oder Lithium (n=112). Die Outcome-Kriterien waren die YMRS, HAM-D und die QLI (Quality of Life Interview). Patienten, welche die Kombinationstherapie erhielten, hatten signifikant größere Verbesserungen in der YMRS und HAM-D über die sechs Wochen. In der QLI hatten die Olanzapin-Kombinationspatienten signifikant größere Verbesserungen über die Zeit in fünf von neun Subitems der QLI im Vergleich zu jenen Patienten, welche ein SST + Placebo erhalten hatten (Namjoshi et al., 2004).

Eine rezente Metaanalyse über die Wirkung des Olanzapin in der akuten Manie inkludierte sechs Studien mit 1422 Patienten (Rendell et al., 2005) und kam zu folgenden Ergebnissen. Olanzapin als Monotherapie oder in Kombination mit Lithium oder Valproat ist Placebo in der Reduktion manischer Symptome überlegen. Olanzapin war Valproat in der Reduktion manischer Symptome überlegen, führte aber nicht zu einem signifikant besseren klinischen Ansprechen als Haloperidol. Bezüglich Nebenwirkungen induzierte Olanzapin eine höhere Gewichtszunahme und einen höheren Grad an Somnolenz, einen höheren Prolaktinspiegel, aber nicht mehr depressive Symptome oder EPS als Placebo. Im Vergleich zu Valproat bedingte Olanzapin eine höhere Gewichtszunahme, stärkere Somnolenz und eine höhere Rate an EPS, aber weniger Übelkeit.

Olanzapin in der akuten bipolaren Depression

Erste Berichte über die antidepressive Wirkung von Olanzapin entstammten ursprünglichen Studien an Patienten mit Schizophrenie. So wie in den meisten Untersuchungen zur Manie in der bipolaren Störung wurden die depressiven Symptome in Schizophrenie-Studien auch meistens als sekundäres Outcome-Kriterium erhoben.

Tollefson et al. (1997) publizierte zum Beispiel eine depressionsspezifische Teilanalyse (n=1996) einer randomisierten doppelblinden Studie mit Olanzapin versus Haloperidol bei Patienten mit schizophrener Störung. Sie fanden, dass beide Medikamente mit einer Verbesserung der Stimmungslage in Zusammenhang zu bringen waren, aber nur Olanzapin einen signifikanten Effekt (Effektstärke 0,3) über sechs Wochen in der MADRS (Montgomery Asberg Depression Rating Scale) erreichte.

In einer Multizenter-Doppelblind-Studie über acht Wochen wurden depressive Patienten mit einer Bipolar I Störung (BP-I) (MADRS Score ≥ 20) zu Olanzapin (5-20 mg/d / n=370), Olanzapin-Fluoxetin-Kombination (6/25, 6/50, oder 12/50 mg/d / n=86) oder Placebo (n=377) randomisiert. In der MADRS waren beide Olanzapinarme dem Placeboarm ab der ersten Woche überlegen ($p < 0,001$ für beide). Die Kombinationstherapie Olanzapin-Fluoxetin zeigte weitere signifikante Überlegenheit im Vergleich zur Olanzapin-Monotherapie von der vierten bis zur achten Woche. Eine Response über die Zeit konnte in der MADRS von 56,1% der OLZ-F-Patienten, 39,0% der OLZ-Patienten und 30,4% der Placebo-Patienten erreicht werden. Hingegen wurden Remission bei 24,5% (87/355) der Placebo-

Gruppe, 32,8% (115/351) der OLZ-Gruppe und 48,8% (40/82) der OLZ-F-Gruppe beobachtet (Tohen et al., 2003). Die Effektstärke für die Olanzapin-Monotherapiegruppe war mit 0,32 recht niedrig, die für die Olanzapin-Fluoxetin Kombinationsgruppe mit 0,68 recht zufriedenstellend. Aus dieser Arbeit folgert, dass Olanzapin akut antidepressiv wirkt, dass die antidepressive Potenz des Olanzapin aber so groß nicht sein kann, da die Olanzapin-Fluoxetin-Gruppe ab der vierten Woche im Vergleich zur Olanzapin Monotherapie-Gruppe, eine signifikante Verbesserung der MADRS im Gruppenvergleich zeigte ($p < 0,02$). Da es keinen AD-Monotherapie-Arm gab, kann ein direkter Vergleich der antidepressiven Potenz des AP nicht gezogen werden. In einer weiteren Analyse dieser Daten konnte ebenfalls gezeigt werden, dass die OLZ-F-Kombination im Vergleich zu OLZ-Monotherapie und Placebo kein größeres Risiko bezüglich eines Switchens in die Manie darstellt (Keck et al., 2005).

Olanzapin in der Erhaltungstherapie

Die Datenlage zur Erhaltungstherapie mit Olanzapin fällt vom Ausmaß her deutlich bescheidener aus als jene zur Akuttherapie. Die Evidenz beruht hauptsächlich auf offenen Fortführungs-Studien von kontrollierten Kurzzeitstudien. Die Erhaltung der Remission in der Fortführungsphase ist von besonderer Bedeutung, da die Hälfte aller Patienten eine zweite Episode innerhalb eines Jahres nach Remission erleidet (Solomon et al., 1995). Ein weiterer wichtiger Aspekt ist das Persistieren von subsyndromalen Symptomen, welche die Patienten in ihrer Lebensqualität und ihren sozialen Fertigkeiten stark beeinträchtigen können.

Da Prädiktoren in der Entwicklung der bipolaren Störung zur Optimierung der Therapie wichtig sind, untersuchten Tohen et al. (2003) in einer naturalistischen Studie Patienten (n=166) nach ihrer ersten manischen oder gemischten Episode und begleiteten sie über zwei Jahre. Nach dieser Zeit waren immerhin 98% der Patienten syndromal gesund, das heißt sie erfüllten die DSM-Kriterien einer affektiven Erkrankung nicht mehr. 72% der Patienten erzielten auch eine symptomatische Gesundheit, aber immerhin fast ein Drittel (28%) waren nach dieser Zeit subsyndromal noch immer erkrankt (YMRS ≤ 5 und /oder HAM-D ≤ 8). Dies zeigt, dass die derzeitigen therapeutischen Interventionen bei immerhin fast einem Drittel der Patienten zu einer Residualsymptomatik führt, welche nach zwei Jahren nur bei 43% aller Patienten auch zu einer sozialen Reintegration führte (Tohen et al., 2003). So ist die Erwartungshaltung gegenüber einem breiteren Einsatz von neueren Antipsychotika in der Therapie affektiver Störungen sehr hoch.

In diesem Zusammenhang auch interessant ist eine kontrollierte Studie von Tohen et al. (2004), welche eine Olanzapin-Augmentation über 18 Monate untersuchte. Es handelt sich dabei um eine kontrollierte Follow-up-Studie zu einer kontrollierten Kurzzeit-Studie über Olanzapin als Add-on-Therapie in der akuten bipolaren Manie (Tohen et al., 2002). 99 Patienten, welche in der ersten Studie remittierten, wurden in diese Studie eingeschlossen. 68 Patienten boten zum Zeitpunkt der Randomisierung eine symptomatische Remission. Die Patienten wurden in zwei Gruppen randomisiert und die Doppelblind-Bedingungen wurden in der Erhaltungstherapie fortgeführt. Eine

Gruppe wurde therapiert mit Olanzapin zusätzlich zu Lithium oder Valproat (n=51 / Olanzapin 5-20mg; mittlere Dosis 8,6 mg/d) oder erhielten Placebo mit Lithium oder Valproat (n=48). Der Rückfall wurde syndromal nach DSM-IV-Kriterien definiert und schloss manische, gemischte oder depressive Episoden ein. Ein symptomatischer Rückfall wurde definiert als ein Summenscore der YMRS und der HAM-D-21 ≥ 15 . Der Prozentsatz jener Patienten, welche die 18 Monate komplettierten war in der Olanzapin-add-on-Gruppe im Vergleich zur SST-Gruppe dreimal größer (31% vs. 10% p=0,014). Die Zeit bis zum Rückfall sowie die Rückfallrate in eine syndromatische Episode (Manie oder Depression) war für beide Gruppen gleich; 94 Tage in der Kombinationstherapie, 40,5 in der Monotherapie (p=0,742). Während der 18 Monate hatten 11/30 Patienten (37%), unter der Kombinationstherapie im Vergleich zu 21/38 Patienten (55%) welche eine Monotherapie erhielten (p=0,149) einen syndromatologischen Rückfall, in beiden Gruppen vorwiegend depressiver Natur (7/11 vs. 15/21 p=0,197).

Werden jedoch symptomatische Kriterien angewandt, war hingegen die Zeit bis zu einem Rückfall signifikant länger für die Kombinationstherapie mit Olanzapin (163 Tage versus 42 Tage; p=0,023). So könnte Olanzapin in Kombination mit Lithium oder VPA in der Reduktion der sozial sehr beeinträchtigenden subsyndromalen Symptome der Monotherapie mit Valproat (drei Viertel der Patienten erhielten Valproat) oder Lithium überlegen sein.

Da Patienten mit einer bipolaren Störung wegen einer Restsymptomatik oft keine vollständige funktionelle Wiederherstellung erreichen, wurde folgerichtig auch die Lebensqualität dieser Patienten untersucht (Namjoshi et al., 2002). Anschließend an eine dreiwöchige kontrollierte Phase (Tohen et al., 1999) wurden die Patienten mit einer Bipolar-I-Störung, welche akut an einer manischen oder gemischten Episode litten, in eine 49 Wochen andauernde offene Extensionsstudie aufgenommen (n=113). In dieser Phase der Studie war die Gabe von Lithium oder Fluoxetin zusätzlich zur Olanzapin-Monotherapie, welche in der Akutphase versus Placebo untersucht worden war, bei auftretendem Rezidiv gestattet. Die Lebensqualität wurde mittels SF-36 untersucht. Während der akuten Phase gab es signifikante Verbesserungen in den Dimensionen „allgemeine Gesundheit“, „psychische Gesundheit“ und „Vitalität“ (p<0,01 für alle). Diese Verbesserungen korrelierten signifikant mit der Änderung des Gesamt-YMRS Scores. In der offenen Extensionsphase gab es eine signifikante Verbesserung in den Bereichen „soziales Funktionsniveau“ und „Vitalität“. Auch diese Parameter waren jeweils korreliert mit einer Reduktion des Summenscores der YMRS. Die klinischen Daten zu dieser Studie wurden von Sanger et al. (2001) publiziert (cf oben).

Aber wie sieht dieser Vergleich zu bekannten SST wie Valproat und Lithium aus?

In einer randomisierten Doppelblind-Studie über 47 Wochen verglichen Tohen et al. (2003) die Wirksamkeit von Olanzapin (n= 125 / 5-20 mg/d) mit Valproat (n=123 / 500–2500 mg/d), wobei eine kontrollierte Akutstudie kontrolliert fortgeführt wurde. (cf Tohen et al., 2002). Da es sich um eine kontrolliert fortgeführte Kontinuationsstudie handelte, ist diese 47-Monat-Studie nicht dafür geeignet, einen prophylaktischen

Effekt in der Erhaltungstherapie zu zeigen. Extensions-Studien (Fortführung einer Akutstudie ohne Kontrollgruppe) und Kontinuations-Studien (Weiterführung einer Akutstudie unter doppelblinden Bedingungen) sagen etwas über die Erhaltung der Response nach erstmaligem Ansprechen aus. Bei der Kontinuationsstudie geht es also nur um die Frage, ob die primäre Response auch langanhaltend ist. Diese Erhaltung einer Response muß aber streng unterschieden werden von einer Präventions-Studie, in die stabilisierte Patienten eingeschlossen und randomisiert werden. Die Prävention einer Episode ist prinzipiell unabhängig von Akuteffekten.

Die einzig erlaubte Komedikation war Lorazepam. Die YMRS als primäres Outcome-Kriterium, zeigte eine Verbesserung, welche für die Olanzapin-Gruppe im Vergleich zur Valproat-Gruppe signifikant größer war. Die mittlere Zeit zur symptomatischen Verbesserung der Manie war für Olanzapin (14 d) signifikant kürzer als für Valproat (62 d) (p=0,05). Remissionsraten bezüglich Manie am Ende der Studie unterschieden sich allerdings nicht (56,8% versus 45,5%) (p=0,10). Auch unterschied sich die Zeit bis zu einem syndromatischen (p=0,41) oder symptomatischen Rückfall in die Manie oder Depression nicht (p=0,42). In absoluten Zahlen ausgedrückt heißt das, dass ein Rückfall in eine affektive Episode (manisch oder depressiv) bei 14 von 33 Olanzapin behandelten Patienten auftrat (42,4%) und bei 13 von 23 mittels Valproat behandelten Patienten (56,5%). Von den 14 mit Olanzapin behandelten Patienten erlitten acht einen Rückfall in die Depression, fünf in die Manie und einer in eine gemischte Episode. Von den 13 mit Valproat Behandelten erlitten sechs einen Rückfall in die Depression, vier in die Manie und drei in eine gemischte Episode.

Positiv zu vermerken ist dass die eingeschlossenen Patienten aus diversen Subgruppen stammten. So waren Patienten mit gemischten, psychotischen, therapieresistenten Episoden sowie Patienten mit RC eingeschlossen. Die Studie hatte circa 80% Dropouts, sodass nach 47 Wochen nur mehr 19 Patienten in der Olanzapin-Gruppe und 21 Patienten in der Valproat-Gruppe verblieben. Die Verallgemeinerbarkeit dieser Studie ist damit als sehr eingeschränkt zu beurteilen.

Bei der Studie von Tohen M. et al. (2005) handelt es sich um eine erste Zulassungsstudie von Olanzapin in der Erhaltungstherapie.

In dieser doppelblind, randomisierten Studie wurden bei 431 Patienten Olanzapin (5-20 mg/d) mit Lithium (0,6-1.2) verglichen. Patienten, welche in einer offenen Kurzzeitstudie auf die Kombination Olanzapin / Lithium symptomatisch remittierten, wurden in diese insgesamt 52 Wochen dauernde kontrollierte Studie zu entweder Olanzapin (n=217) oder Lithium (n=214) randomisiert. Zwischen der Olanzapin-Gruppe und der Lithium-Gruppe gab es keinen signifikanten Unterschied über die Zeit (52 Wochen) bezüglich der Reduktion symptomatischer Rating-Scale-Kriterien (38,8% versus 30%) (p=0,055). Ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen war im Rückfall in eine depressive Episode zu verzeichnen (16,1% versus 15,4% / p= 0,15). Olanzapin unterschied sich allerdings signifikant von Lithium bezüglich eines manischen Rückfalls (23,4 % versus 13,8% / p=0,02). Dies könnte bedeuten, dass Olanzapin besser geeignet ist, manische Phasen zu verhindern als Lithium. Allerdings scheint es im Vergleich zu

Lithium keinen Unterschied in der Verhinderung depressiver Phasen zu geben.

Die zweite Studie zu Olanzapin in der Erhaltungstherapie wird erst 2006 publiziert werden (Tohen et al., 2006).

Die schon in anderem Zusammenhang erwähnte 49 wöchige offene Extensions-Studie (n=113) einer initialen kontrollierten doppelblind randomisierten Untersuchung (Tohen et al., 1999) untersuchte Olanzapin entweder als Monotherapie (41%) oder in Kombination mit Lithium oder Fluoxetin bei hauptsächlich manischen Patienten. Eine signifikante mittlere Reduktion zeigte die YMRS über die Zeit (-18,01 / $p < 0,001$) (Sanger et al., 2001). Eine signifikante Reduktion im HAM-D-21-Gesamtscore über die Zeit (-5,77) ($p < 0,01$) wurde ebenfalls beobachtet, wobei die Patienten bei Einschluss eine nur moderat-depressive Symptomatik gezeigt hatten (mittlerer HAM-D-21-Gesamtscore:12,17).

Da es sich bei der bipolaren Störung um eine rekurrende Erkrankung handelt und deswegen auch langfristige Therapiestrategien Platz greifen müssen, ist die Frage nach den Therapiekosten der neueren Antipsychotika folgerichtig.

So untersuchten Zhu et al in einer Posthoc-Analyse die Kosten von Olanzapin im Vergleich zu Valproat (Zhu et al., 2005). Diese Analyse beruht auf den Daten einer 47 wöchigen Multicenter doppelblind randomisierten Studie von Olanzapin vs. Valproat in der akuten bipolaren Manie (Tohen et al., 2003). Patienten, welche die drei Wochen Akutphase erreichten, wurden in die 44 Wochen Erhaltungsphase (n=147) aufgenommen. Die Kosten waren über die Zeit ähnlich für mit Olanzapin vs. mit Valproat behandelte Patienten (14967 \$ vs. 15801 \$). Beide Patientengruppen verursachten praktisch dieselben Kosten (Arbeitsausfall etc.), wobei die Studienmedikationskosten für Olanzapin signifikant höher als für Valproat (4662 \$ vs. 1755 \$ / $p < 0,01$) waren. Allerdings waren signifikant niedrigere Kosten bei akuten Ambulanzbesuchen für Olanzapin-Patienten im Vergleich zu Valproat-Patienten zu beobachten (432 \$ vs. 1346 \$ / $p < 0,05$) (Zhu et al., 2005).

Wie in der Akuttherapie der Manie scheint eine Kombinationstherapie in der Erhaltungsphase der Erkrankung auch besser prophylaktisch gegen einen Rückfall wirksam zu sein, als eine Olanzapin-Monotherapie. Eine Studie mit 125 stationären Patienten schlussfolgerte, dass die Augmentationstherapie mit Olanzapin plus Moodstabilizer einen nachhaltigen klinisch signifikanten stimmungsstabilisierenden Effekt bei nur 26% der 27 Patienten, welche über 15 Monate in die Studie eingeschlossen waren, erbrachte (Narendran et al, 2001). Die eingeschlossenen Patienten wurden wegen psychotischer Symptome im Rahmen einer BP-I oder -II-Störung, einer schizoaffektiven Störung bipolarer und depressiver Prägung sowie einer Major-Depression behandelt. Die Kontrollgruppe bestand aus 50 Patienten mit Schizophrenie. Die Abbruchrate betrug 48% und dies meistens wegen Ineffizienz.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass es robuste Daten zu Olanzapin in der Manie gibt, dass aber im Vergleich zur Olanzapin-Monotherapie Kombinationstherapien mit SST bessere Wirkung gezeigt haben. Dies ist durch eine erste Metaanalyse gesichert. Olanzapin scheint eine mit Haloperidol vergleichbar gute antimanische Wirksamkeit zu besitzen. Positiv zu sehen ist die Tatsache, dass nicht nur klassisch manische P-

atienten gut auf Olanzapin ansprechen, sondern auch dysphorisch-manische Patienten mit einer gemischten Episode sowie RC-Patienten. Erwähnt werden sollte auch, dass OLZ bei depressiven Episoden initial in Kombination mit Fluoxetin eine klinische Relevanz in der BP-I Erkrankung zeigte.

In den kontrollierten Studien zur Erhaltungstherapie hat Olanzapin im Vergleich zu Lithium eine bessere und schneller einsetzende akut antimanische Wirkung. In der Erhaltungstherapie liegt Olanzapin bezüglich Prävention depressiver Phasen gleichauf mit Lithium. Dies scheint keine besonders gute Performance darzustellen, da Lithium nicht als besonders geeignet angesehen wird, depressive Phasen zu verhindern, wie in einer Metaanalyse gezeigt werden konnte (Geddes et al., 2004).

Eine bessere Wirksamkeit im Vergleich zu Lithium scheint in der Prävention manischer Phasen zu bestehen. So wurde aufgrund der eher mangelhaften antidepressiven Wirksamkeit Olanzapin auch in Kombination mit einem AD mit Erfolg untersucht. Es bleibt die Frage nach AD-bedingter Destabilisierung des Krankheitsverlauf, wie die Induktion eines RC-Verlaufs oder des Kippens in die Manie, sowie nach der Dauer der AD-Gabe offen (Hausmann et al., 2006).

Auch in der Erhaltungstherapie scheint zu gelten was in der Akuttherapie bereits durch eine Metaanalyse bestätigt wurde. Eine Kombinationstherapie Olanzapin SST scheint effektiver in der Verhinderung eines Rezidivs zu sei, als eine Olanzapin-Monotherapie. Olanzapin scheint effektiver eine manische Phase verhindern zu können als Lithium. Bei der Prophylaxe depressiver Episoden scheint es aber mit Lithium gleichauf zu liegen. Olanzapin scheint auch mit einer Verbesserung der Lebensqualität bipolarer Patienten assoziiert zu sein.

Limitationen der bisherigen Datenlage bestehen im Fehlen eines direkten Vergleichs zu einem AD. Olanzapin wurde auch nicht bei BP-II-Patienten untersucht, bei denen die depressive Symptomatik deutlich im Vordergrund steht (Judd et al., 2002 / Judd et al., 2003).

RISPERIDON

Risperidon Monotherapie in der akuten Manie

Deutlich weniger Literatur als zu Olanzapin gibt es zu Risperidon. In der akuten Manie wurde Risperidon als Monotherapie sowie in Kombination mit SST untersucht.

Die Arbeit von Hirschfeld et al. (2004) analysierte den antimanischen Effekt von Risperidon als Monotherapie in einer drei Wochen dauernden doppelblind placebokontrollierten Studie. Es wurden BP-I-Patienten (n=259) mit einer akuten manischen Episode (YMRS ≥ 20) entweder in den Risperidon-Arm (n=134) (1-6 mg/d) oder den Placebo-Arm (n=125) der Studie randomisiert. Das primäre Outcome-Kriterium bestand in der mittleren Reduktion der YMRS über die Zeit. Die mittlere Reduktion der YMRS war am Ende der Studie im Vergleich zur Placebogruppe signifikant größer in der Risperidon-Gruppe (-10,6 \pm 9,5 versus -4,8 \pm 9,5). Ebenfalls war ein sehr früh einsetzender signifikanter Gruppenunterschied ab dem dritten Tag über sämtliche weiteren Zeitpunkte zu sehen. Eine Posthoc-Analyse der Remissionsraten am Ende der dritten Woche erbrachte 38% Remitter für Risperidon-Patienten und 20% für

Placebo-Patienten. 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 zugunsten der Verumgruppe und keinen signifikanten Unterschied ab Tag 7 bis 21. Bei manischen Patienten auch depressive Symptome zu erheben, scheint auf den ersten Blick nicht nachvollziehbar zu sein. Laut Akiskal et al. (2000) beinhalten auch manische Episoden oft übersehene subsyndromale depressive Symptome und vice versa.

In einer weiteren großen Risperidon-Monotherapie-Studie über 3 Wochen (Gopal et al., 2005) wurden 291 Patienten mit akuter manischer oder gemischter Episode zu entweder Risperidon (n=146) (1-6 mg / d) oder Placebo (n=145) randomisiert. Remission (YMRS \leq 8) erlangten 42% der Patienten aus der Risperidongruppe im Vergleich zu 13% in der Placebogruppe. Immerhin 89% der Patienten aus der Verum-Gruppe im Vergleich zu 71% aus der Placebogruppe beendeten die Studie. Im Vergleich zur Arbeit von Hirschfeld (2004) scheint hier die Placebo-Response geringer gewesen zu sein.

In einer dreiwöchigen randomisierten Doppelblind-Studie in welcher 290 indische stationäre Patienten mit einer BP-I-Störung (gegenwärtig manischen n=134 oder gemischter Episode n=8) randomisiert, entweder drei Wochen Risperidon-Mono (1-6 mg / mittlere Dosis 5,6 mg) oder Placebo erhielten, konnte eine nie vorher berichtete signifikante Reduktion des Gesamt-YMRS in der Risperidongruppe im Vergleich zu Placebo am Ende der ersten, zweiten sowie dritten Woche gesehen werden (-22,7 vs. -10,5 p<0,001). Response, nach drei Wochen wurde in 73% der Patienten in der Verum-Gruppe vs. 36% in der Placebogruppe gesehen (p<0,001). Es handelt sich hierbei um eine Studie mit schwerst manischen Patienten mit einem mittleren Baseline-YMRS von 37.2 in der Verum-Gruppe. Der Einschluss solcher schwer manischen Patienten wurde durch die Tatsache begünstigt, dass es in Indien den Verwandten gestattet ist, das zum Studieneinschluss notwendige Einverständnis zu leisten. Betrachtet man das mittlere Körpergewicht, welches um ein Drittel niedriger liegt wie das in US-Studien berichtete (mittlere Gewicht circa 50 kg), so ist die auf das Körpergewicht bezogene Dosis als nochmals höher anzusetzen. Die guten antimanischen Effekte wurden mit hohen Raten an EPS erkaufte. So bekamen in der Verumgruppe 36% der Patienten Anticholinergika versus 6% in der Placebogruppe (Khanna et al., 2005).

Auch stehen derzeit Akut-Daten von Risperidon in Kombination mit SST zur Verfügung.

Allerdings handelt es sich um eine offene nicht kontrollierte Multizenter-Studie mit einer großen Anzahl an asiatischen Patienten (n=909) mit manischer oder hypomaner Episode (Bahk et al., 2004). Die Patienten erhielten Risperidon + einen SST (Lithium, Valproat, Carbamazepin). Die mittlere Reduktion der YMRS und CGI über die Zeit (sechs Wochen) war höchst signifikant (p< 0,0001). 630 Patienten (70,7%) zeigten eine Response (50% Reduktion) im CGI.

Risperidon wurde in der akuten Manie nicht nur gegen Placebo sondern auch gegen Haloperidol getestet.

In einer doppelblind randomisierten Studie über 3 Wochen erhielten 438 Patienten Risperidon (1-6 mg/d), Haloperidol (2-12 mg/d) oder Placebo. Verum separierte signifikant von

Placebo ab der ersten Woche. Nach drei Wochen bestand im Vergleich zu Placebo, ein signifikanter Gruppenunterschied in der mittleren Reduktion des YMRS für die Risperidon Gruppe (p<0,001). Allerdings war kein signifikanter Unterschied im Vergleich zur Haloperidolgruppe zu sehen. Eine offene Fortführungsstudie über weitere neun Wochen erbrachte einen parallelen Verlauf zur Haloperidolgruppe (Smulevich et al, 2005).

Risperidon in der akuten bipolaren Depression

Schon relativ früh gab es Berichte über die antidepressive Wirksamkeit von Risperidon.

Keck und Mitarbeiter (1995) untersuchten posthoc die Daten von 144 Patienten. Zweck der Studie war die antipsychotische Wirksamkeit von Risperidon bei Patienten mit therapieresistenter Schizophrenie, schizoaffektiver Erkrankung sowie affektiver Störung mit psychotischen Symptomen zu untersuchen. Patienten, welche eine moderate bis deutliche Besserung auf Risperidon zeigten, waren im Schnitt jünger, hatten eine Diagnose einer bipolaren Störung oder schizoaffektiven Störung depressiven Typus. Die Autoren kamen zum Ergebnis, dass Risperidon sowohl wirksam in der Behandlung von Patienten mit schizoaffektiver Psychose speziell für die depressive Auslenkung sei, als auch in der Behandlung von bipolaren Patienten, wenn es in Kombination mit einem SST angewandt wird. Die meisten Rückfälle waren durch das Auftreten von depressiven Episoden bedingt. Risperidon scheint allerdings nach 21 Tagen eine dem Placebo ähnliche antidepressive Wirksamkeit zu besitzen, wie als mittlere Reduktion der MADRS, welche als sekundäres Outcome-Kriterium erhoben wurde, gezeigt werden konnte (Hirschfeld et al., 2004) (cf oben).

Für Risperidon liegt auch kein guter direkter Vergleich zu einem AD vor. Shelton und Stahl (J Clin Psychiatry 2004) untersuchten Risperidon versus Paroxetin und versus die Kombination beider in der bipolaren Depression. Hierzu wurden 30 depressive Patienten mit einer BP-I oder -II-Störung, die eine stabile Dosis eines SST erhielten, in eine zwölf Wochen dauernde Doppelblind-Studie mit drei Armen (Risperidon + Placebo / Paroxetin + Placebo / Risperidon + Paroxetin) randomisiert. Alle drei Gruppen zeigten eine signifikante, aber moderate Reduktion in der primären Outcome-Variablen HAM-D-17, wobei keine signifikanten Gruppenunterschiede zu sehen waren. Die Studie ist durch das Studiendesign und den pro Arm zu geringe Patientenanzahl von deutlich eingeschränkter Aussagekraft.

Risperidon in der Fortführungsbehandlung

In der Fortführungsphase wurde Risperidon hauptsächlich in Kombination mit einem SST untersucht.

In einer offenen Multizenter-Studie über sechs Monate erhielten 541 Patienten mit bipolarer oder schizoaffektiver Störung, welche zu Beginn eine psychotische, manische (n=249), hypomanische (n=45), depressive (n=33) oder gemischte Episode (n=31) durchlitten, eine Kombinationstherapie von Risperidon (3,9 mg/d) mit entweder Lithium, Antiepileptika oder AD über sechs Monate. Bei den 430 Patienten, welche die Studie

komplettierten, war die Risperidon Kombinationstherapie mit einer signifikanten Reduktion der Symptome in der YMRS, der HAM-D-17, CGI und PANSS ($p < 0.001$ für alle) verbunden. Nach sechs Monaten konnte eine 50%ige Reduktion im HAM-D-17 bei 69% ($n=33$) der Patienten mit initialer depressiver Symptomatik der Studie registriert werden. Eine valide Aussage über den antidepressiven Effekt des Risperidon kann hier allerdings nicht getroffen werden, da viele Patienten AD erhielten. Die meisten Rückfälle waren überdies durch das Auftreten von depressiven Episoden bedingt. (Vieta et al., 2001).

Yatham und Kollegen (2003) führten eine offene prospektive zwölf wöchige Studie durch, in der Risperidon zu mindestens einem SST (Lithium, Valproat, Carbamazepin) *add-on hinzutherauert* wurde. In die Studie aufgenommen wurden Patienten ($n=108$) mit einer manischen oder gemischten Episode. 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 ($p < 0.0001$). Eine Response konnte bei 90% der Patienten in der zwölften Woche gesehen werden. Remission (YMRS-Score ≤ 8) wurde von 88% der Patienten nach zwölf Wochen erreicht. Ebenfalls zeigten sich signifikante Reduktionen im HAM-D-Score von Baseline bis zur dritten Woche ($p < 0.0001$) als auch bis zur zwölften Woche. Weil nicht bekannt ist, welches der SST, Valproat oder Lithium, in dieser Kombination besser wirksam ist, extrahierten dieselben Autoren posthoc aus dieser Studie Patienten, welche mit Valproat als Co-Medikation ($n=46$) behandelt wurden und verglichen sie mit der Gruppe welche mit Lithium ($n=33$) behandelt wurden (Yatham et al., 2004). Die Autoren fanden in der zwölften Woche eine vergleichbare mittlere Reduktion der YMRS Gesamtscores in beiden Gruppen (Lithium 28,2 versus Valproat 28,7). Zwischen den Gruppen gab es ebenfalls keine signifikanten Unterschiede in den Responderaten oder Remissionsraten. Am Ende der Studie waren 88% der Lithium + Risperidon-Patienten und 80% der Valproat + Risperidon-Patienten in Remission. Die HAM-D-Scores unterschieden sich nicht sowohl ab der Woche drei bis zum Ende der Studie signifikant reduziert in beiden Gruppen. Erstaunlich sind die hohen Response- Remissionsraten. Diese sind wahrscheinlich auf die Add-on-Therapie zurückzuführen sowie zu einem Grossteil auf das offene Studiendesign.

Da viele BP-II-Patienten öfters auch zwischenzeitliche hypomane Symptome erleiden ist diese Gruppe auf Wirksamkeit sowie Nebenwirkungen untersucht worden (Vieta et al., 2001). Hierzu wurden 44 hypomane Patienten (YMRS Score > 7) mit einer BP-II-Erkrankung in eine offene sechsmonatige Studie (mittlere Dosis 2,8 mg/d) aufgenommen. Zwei Drittel der Patienten waren allesamt auf einer stabilen SST-Therapie mit Lithium, Valproat, Carbamazepin oder einer Kombination von zwei SST. 34 der Patienten beendeten die sechsmonatige Studie. Die 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 Patienten ($n=11$), welche Risperidon als Monotherapie erhielten, gleich gut abschnitten. Risperidon war gleich wirksam gegen eine hypomane als auch einen depressiven Rückfall. Neun Patienten (12%) erlitten einen

depressiven Rückfall, ein Patient (2%) hatte einen Rückfall in die Hypomanie und ein anderer Patient (2%) hatte beides.

Schlussfolgernd kann man sagen, dass Risperidon sowie Olanzapin einen akut schnell einsetzenden antimanischen Effekt im Vergleich zu Placebo besitzen und dass die Wirksamkeit mit der von Haloperidol vergleichbar ist. Die akute antidepressive Wirksamkeit scheint nicht besonders ausgeprägt zu sein. Auch hier gilt, dass durch eine Kombinationstherapie mit SST eine bessere antimanische Wirksamkeit erzielt werden kann. In der Fortführungssphase liegen keine kontrollierten Monotherapie- sondern nur Kombinationstudien mit SST vor. Ein direkter Vergleich zu einem SST liegt derzeit nicht vor. In der Erhaltungsphase sind keine Untersuchungen vorhanden.

QUETIAPIN

Daten zu Quetiapin betreffen die akute antimanische und antidepressive Wirksamkeit dieser Substanz.

Quetiapin in der akuten Manie

Eine unverständlich oft zitierte kleine offene Studie (Sajatovic et al., 2001) beschrieb eine Quetiapin-Add-on-Therapie über zwölf Wochen bei zehn Patienten mit bipolarer Störung und zehn mit schizoaffektiver Störung, welche nicht von einem SST profitiert hatten. Konventionelle Neuroleptika, welche diesen Patienten über sechs Monate gegeben wurden, wurden über vier Wochen graduell und überlappend mit einer sukzessiv gesteigerten Quetiapindosis behandelt. Quetiapin wurde über zwölf Wochen als Monotherapie oder in Kombination mit einem SST verabreicht. Nach zwölf Wochen konnte eine signifikante Verbesserung im BPRS ($p < 0.001$), im YMRS ($p=0.043$) sowie im HAM-D ($p=0.002$) beobachtet werden. Aufgrund des offenen Studiendesigns und der minimalen Patientenzahl ist eine wissenschaftlich gesicherte Aussage nicht möglich.

In gepoolten Daten ($n=403$) von zwei randomisierten Doppelblind-Studien konnten diese Resultate Bestätigung finden, Vieta et al. (2005) zeigten, dass Quetiapin (bis 800 mg/d) über zwölf Wochen im Vergleich zu Placebo, gemessen als mittlere Reduktion der YMRS, einen schnell einsetzenden und sich bis zum Tag 84 steigernden antimanischen Effekt hat ($p < 0,001$).

Wiederum ist es nicht so erstaunlich, dass ein Antipsychotikum signifikant antimanische Effekte im Vergleich zu Placebo zeigt. Wie sieht aber nun der Vergleich zu etablierten SST-Therapien aus?

Hierzu randomisierten Sachs et al. (2004) 191 BP-I-Patienten zu entweder Quetiapin + SST ($n=91$) oder Placebo + SST ($n=100$). 56 Patienten (61,5%) in der Quetiapin-Add-on-Gruppe im Vergleich zu 49 (49%) komplettierten die Studie. Die YMRS als primäres Outcome-Kriterium reduzierte sich signifikant über die Zeit in der Quetiapin + SST-Gruppe im Vergleich zur SST-Monotherapie Gruppe (-13,76 vs. -9,93 $p=0,021$).

Eine ebenfalls kontrollierte Multizenter-Studie (Bowden et al., 2005) über zwölf Wochen untersuchte die Wirksamkeit des Quetiapin im Vergleich zu Lithium und Placebo. Hierzu wurden BP-I-Patienten mit manischer Episode zu entweder Quetiapin ($n=107$), Lithium ($n=98$) oder Placebo ($n=97$) randomisiert. Evaluiert wurde die mittlere Reduktion der YMRS über die Zeit. Patienten in der Quetiapin-Gruppe aber auch solche in der Lithiumgruppe verbesserten im Vergleich zu Placebo signi-

fikant ihre manische Symptomatik ab dem 7. Tag bis zum Ende der Studie (QUE: -20,28 vs. PLC -9,00 / Li: -20,7 vs. PLC -9,00 $p < 0,001$). Es gab allerdings zwischen Quetiapin und Lithium keinen Gruppenunterschied. Zur Evaluation der depressiven Symptomatik wurde die MADRS als sekundäres Outcome-Kriterium untersucht. Bei niedrigen Ausgangswerten erreichten die Patienten in der Quetiapingruppe im Vergleich zu Placebo eine signifikante Besserung ihrer Depression ab dem 21. Tag, welche bis zum Tag 84, dem Ende der Studie, anhielt (-1,49 vs. +1,21 $p=0,002$). Die Patienten in der Lithiumgruppe erreichten einen signifikanten Unterschied zur Placebogruppe erst am Tag 84 (-1,83 vs. 1,21 $p=0,001$).

Quetiapin in der akuten Depression

Gerade auch aus der Perspektive heraus, dass die meisten Daten zur antidepressiven Wirksamkeit von Antipsychotika als sekundäre Outcome-Kriterien erhoben wurden, ist eine rezente Arbeit, die so genannte Bolder-Studie, von besonderem Interesse (Calabrese et al., 2005). Es wurde die HDRS als primäres Outcome-Kriterium untersucht. Es handelt sich um eine doppelblind, randomisierte, placebo-kontrollierte Fixdosis-Monotherapiestudie mit Quetiapin. 542 Patienten mit einer depressiven Episode von über vierwöchiger Dauer (HAM-D-17 ≥ 20) im Rahmen einer BP-I oder -II Störung mit oder ohne RC wurden in drei Gruppen randomisiert. Das Studiendesign bestand in einer Wash-out-Phase von 7-28 Tagen. Nach dieser Zeit wurden die Patienten in eine Gruppe von 600mg/d ($n=180$), eine zweite Gruppe von 300mg/d ($n=181$) und in eine dritte Placebogruppe ($n=181$) über acht Wochen eingeschlossen. Geratet wurden die Hamilton, CGI sowie die MADRS über die Zeit. Es zeigte sich eine signifikante Wirkung der beiden aktiven Gruppen (300 + 600 mg Quetiapin) im Vergleich zur Placebogruppe im HAM-D, sowie in der MADRS. Diese Studie zeigte eine für biologische Interventionsformen hohe Effektstärke (Über Placebo hinausgehende Verbesserung durch Quetiapin / gepoolte Standarddeviation) von 0,81 in der 600mg sowie 0,67 in der 300mg Gruppe. Dies gilt allerdings nur für das aus BP-I + II bestehende Patienten-Sample. Die Effektstärke bei BP-II-Patienten, bei denen depressive Symptome insgesamt prominenter sind fällt, deutlich bescheidener aus. Hier betrug die Effektstärke in der 300-mg-Gruppe nur 0,28 und in der 600-mg-Gruppe nur 0,39. Als einer der Gründe für die schlechte antidepressive Wirksamkeit bei BP-II-Patienten könnte die hohe Ansprechraten in der Placebogruppe anzusehen sein. Die Effektstärke bei BP-I Patienten hingegen betrug in der 300-mg-Gruppe 0,91 und in der 600-mg-Gruppe 1,09. Ein direkter Vergleich zu einem AD fehlt aber derzeit auch für Quetiapin. Unverständlich bei dieser Studie und zumindest ethisch hinterfragbar ist die lange Washout-Phase von bis zu 28 Tagen.

Die gute antidepressive Wirksamkeit in der BOLDER-I-Studie konnten in der BOLDER-II-Studie repliziert werden (Calabrese ECNP 2005). In dieser Studie scheinen auch die BP-II Patienten einen guten antidepressiven Effekt erfahren zu haben.

Kontrollierte Fortführungs- und Erhaltungsstudien zu Quetiapin fehlen derzeit gänzlich.

Die akute antimanische Wirksamkeit scheint vergleichbar jener von Lithium zu sein.

Aufgrund der derzeitigen Datenlage ist Quetiapin wohl als das am besten antidepressiv wirksame Antipsychotikum zu klassifizieren. Der Effektstärkenvergleich des BP-I-Samples von Quetiapin im Vergleich zu Olanzapin-Monotherapie und Olanzapin-Fluoxetin Kombinationstherapie in der Depression nimmt sich als bedeutsam aus (0,91 resp. 1,09 für Quetiapin vs. 0,32 für Olanzapin-Mono und 0,68 für die OLF-Kombination).

ZIPRASIDON

Ziprasidon in der akuten Manie

In der einzigen bisher publizierten kontrollierten Studie von Keck et al. (2003) wurden BP-I-Patienten ($n=274$) mit einer manischen oder gemischten Episode zu entweder Ziprasidon (40-80 mg/d) ($n=140$) oder Placebo ($n=70$) über drei Wochen randomisiert. Ziprasidon separierte in der MRS schon sehr früh, das heißt ab dem zweiten Tag signifikant von Placebo. Diese Separierung konnte signifikant bis zum Ende der Studie aufrechterhalten werden (-12,4 vs. -7,8 $p < 0,005$). Dropout-Raten wurden mit 46,4 % vs. 55,7% zugunsten der Verumgruppe angegeben. Wegen mangelnder Wirksamkeit verließen in der Verumgruppe 19,3 % der Patienten vs. 35,7 % in der Placebogruppe die Studie. Die Gabe von Ziprasidon war nicht mit Gewichtszunahme assoziiert. Keiner der Patienten entwickelte im EKG ein QT_c von ≥ 500 msec. Antidepressive Skalen wurden nicht evaluiert.

Weisler und Kollegen (2003) führten eine placebokontrollierte Studie mit 205 Patienten, die randomisiert wurden zu entweder Lithium plus Placebo ($n=103$) oder Lithium plus Ziprasidon ($n=102$). Die Studie, welche bisher nur als Poster publiziert wurde, dauerte 21 Tage. Die Verbesserung in der Mania-Rating-Scale (MRS) ($p < 0,05$) und im HAM-D ($p < 0,05$) war innerhalb der ersten Woche (Baseline bis Tag 4) signifikant besser in der adjunktiven Ziprasidon-Gruppe als in der Vergleichsgruppe. Nach 14 Tagen waren die beiden Gruppen in den primären und sekundären Outcome-Kriterien gleich.

In einer placebo-kontrollierten Studie über 21 Tage wurden Patienten mit einer BP-I-Erkrankung (manisch oder gemischt) zu entweder Ziprasidon ($n=137$ / 40 bis 160 mg/d) oder Placebo ($n=65$) randomisiert. Als sekundäre Outcome-Kriterien wurden sowohl der HAM-D als auch die MADRS evaluiert. Am Ende der 3. Woche hatte sich der HAM-D Gesamtscore nicht signifikant um $-2,43 \pm 4,00$ in der Ziprasidon-Gruppe und um $-1,37 \pm 3,13$ in der Placebogruppe reduziert. Der Gruppenvergleich der MADRS bot ein ähnliches Bild. Signifikant im Gruppenvergleich war allerdings die Reduktion der MRS (Mania-Rating-Scale) über die Zeit ($p \leq 0,01$) (Potkin et al., 2005).

Ziprasidon in der Erhaltungsphase

Für Ziprasidon liegen in der Erhaltungsphase keine publizierten Daten vor.

Auch wenn nur wenige kontrollierte Daten zur akuten Manie vorliegen, scheint diese Substanz, welche in Österreich in den nächsten Wochen die Zulassung in der akuten Manie erhält, eine den anderen Antipsychotika vergleichbare antimanische Wirksamkeit zu besitzen. Enttäuschend, wenn auch nur in einer Studie evaluiert, ist die antidepressive Wirksamkeit des Ziprasidon.

ARIPIPRAZOL

Aripiprazol in der akuten Manie

Für Aripiprazol liegen nur zwei kontrollierte Doppelblind-Studien in der Behandlung der akuten Manie vor (Keck et al., 2003 / Vieta et al., 2005).

In einer drei Wochen dauernden Doppelblind-Multizenter-Studie wurden 262 Patienten mit manischer oder gemischter Episode (ein Drittel der Patienten) zu entweder Aripiprazol (30 mg) oder Placebo randomisiert. Aripiprazol reduzierte im Vergleich zu Placebo ab dem vierten Tag aufwärts die YMRS in signifikantem Ausmaß über die Zeit (-8,2 vs. -3,4) und produzierte eine signifikant höhere Responderate in der Verumgruppe im Vergleich zu Placebo (40% vs. 19%). Da die Studie auch zu einem Drittel Patienten mit einer gemischten Episode enthielt, wurden depressive Symptome mittels eines Items der für die bipolare Erkrankung modifizierten CGI-Skala evaluiert (Spearing et al., 1997). Im Gruppenvergleich erreichte die Verumgruppe eine signifikante aber unbedeutende Reduktion depressiver Symptome über die Zeit ($p=0,03$) (Keck et al., 2003).

Diese Studie beinhaltete Patienten, welche weniger als vier Wochen manisch waren und exkludierte solche Patienten, welche nicht auf Clozapin angesprochen hatten. Es wurden also schwer manische oder refraktär manische Patienten von vorneherein ausgeschlossen. Diese Tatsache limitiert die Aussagen auf hochselektierte, wenig erkrankte Patienten. Beim Drittel der Patienten mit einer gemischten Episode hätten man sich eine bessere Evaluation des Verlaufs depressiver Symptome vorstellen können. Auch lassen die Dropout-Raten (Placebo 79% vs. 58% Aripiprazol) kaum eine Verallgemeinerung der Resultate zu.

Eine doppelblind randomisierte Multizenter-Studie über zwölf Wochen verglich die Wirksamkeit von Aripiprazol mit Haloperidol bei Patienten ($n=371$) mit einer manischen oder gemischten BP-I-Erkrankung. Nach zwölf Wochen waren signifikant mehr Patienten aus der Aripiprazol-Gruppe noch in der Studie als solche aus der Haloperidol-Gruppe (50,9 vs. 29,1). Nach dieser Zeit waren ebenfalls signifikant mehr Responder in der Aripiprazol-Gruppe (49,7%) als in der Haloperidol-Gruppe (28,4%) zu finden ($p<0,001$) (Vieta et al., 2005).

Aripiprazol in der Fortführungsphase

In der Fortführungstherapie wurden im Rahmen einer Doppelblind-Studie euthyme BP-I-Patienten zu entweder Aripiprazol ($n=78$) oder Placebo ($n=83$) über 26 Wochen randomisiert. Rückfälle in die Manie waren signifikant geringer für die Aripiprazol-Gruppe (5%) im Vergleich zur Placebo-Gruppe (19%), aber der Gruppenunterschied zur Prävention depressiver Rückfälle war nicht signifikant (Aripiprazol 9% versus Placebo 11%) (McQuade et al., 2004).

Zur Erhaltungsphase sind bisher keine Daten erhältlich.

Erste kontrollierte Daten in der akuten Manie scheinen erfolgsversprechend zu sein bei manischen und gemischten Episoden, wenngleich eine durch ausreichend kontrollierte Studien abgesicherte Aussage derzeit noch nicht möglich ist. In der Fortführungsphase scheint Aripiprazol besser manische als depressive Rezidive zu verhindern.

AMISULPRID

Die Tatsache, dass Amisulprid keine Affinität zum serotoniner-gen oder adrenergen Rezeptorsystem zeigt, unterscheidet die Substanz von den anderen neueren Antipsychotika und hat somit den Begriff der neueren Antipsychotika der dritten Generation geprägt (Schoemaker et al., 1997). Der Vorteil von Amisulprid über andere 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 (Peuskens et al., 2002). 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 (Lecrubier et al., 1997 / Montgomery, 2002). Kontrollierte Daten in der bipolaren Störung liegen nicht vor. Nur eine offene Studie in der Manie wurde berichtet.

Amisulprid in der akuten Manie

In einer offenen Studie über sechs Wochen wurden Patienten, welche manisch erkrankt waren ($n=20$), mittels Amisulprid in Kombination mit einem SST (mittlere Amisulprid-Dosis: 786 + 241 mg / Tag) therapiert. 14 Patienten (70%) komplettierten die Studie. Der YMRS Gesamtscore (28,9 vs. 8,5 / $p<0,001$), sowie der HAM-D (7,1 vs., 4,4 / $p<0,0141$) welcher als sekundäres Outcome-Kriterium erhoben worden war erbrachte eine signifikante Reduktion über die Zeit (Vieta et al., 2005).

Daten zu Amisulprid in der Erhaltungsphase fehlen.

Derzeit liegen nicht genügend kontrollierte Daten vor um eine evidenzbasierte Aussage über die akute antimanische Wirksamkeit des Amisulprid zu tätigen. Aufgrund des Wirkmechanismus lohnt es sich, die potentiell antidepressive Wirkung zu untersuchen.

ZUSAMMENFASSUNG

Antipsychotika zeigen gute akute antimanische Effekte (Chengappa et al., 2004). Auch wenn ausreichend kontrollierte Daten nur zu Olanzapin, Risperidon und Quetiapin vorliegen, scheint es sich bei der antimanischen Wirksamkeit der neueren Antipsychotika um einen Klasseneffekt zu handeln. Ein rasches Ansprechen macht sie anderen Substanzen, wie Lithium oder Valproat, überlegen. Gute Ergebnisse wurden erzielt in schwierig zu behandelnden Patientengruppen wie Patienten mit gemischten Episoden sowie RC-Patienten. So meint Dunner in einer rezenten Übersichtsarbeit (2005), dass neuere Antipsychotika als Monotherapie oder in Kombination mit SST in bestimmten Indikationen wie der gemischten Manie oder bei psychotischen Symptomen bei bipolaren Patienten den Wirksamkeits- und den Verträglichkeitsnachweis auch bei Subpopulationen in der Akuttherapie erbracht haben.

Die akute antidepressive Wirksamkeit von AP wurde meist in Studien welche zur Erfassung antimanischer Effekte designiert wurden, als sekundäres und nicht als primäres Outcome-Kriterium erhoben (Vieta et al., 2005 / Tohen et al., 2002 / Hirschfeld et al., 2004). Ergebnissen, die auf sekundären Outcome-Kriterien beruhen, beinhalten eine hohe Zufallswahrscheinlichkeit und können statistisch nicht ident wie Ergebnisse aus primä-

ren Outcome-Kriterien bewertet werden. Die antidepressive Wirkung der Antipsychotika bei bipolaren Störungen wurde kaum im direkten Vergleich zu AD untersucht. So ist eine Aussage über die antidepressive Potenz der AP gemessen an antidepressiven Referenzsubstanzen nicht möglich. Möglicherweise ist die antidepressive Wirksamkeit der AP auch kein Klasseneffekt. So scheint im Vergleich zu Olanzapin und Risperidon Quetiapin eine eindeutig bessere akute antidepressive Wirksamkeit zu gewährleisten.

Ein deutlicher Nachteil der derzeit vorliegenden Studien besteht in der Tatsache, dass fast alle Studien, außer zu Quetiapin und Risperidon, ausschließlich Patienten mit einer BP-I-Störung untersucht wurden. Bei Patienten, mit einer BP-II-Erkrankungen sind die depressiven Symptome noch prominenter als bei BP-I-Patienten und sind im Ausmaß von über 50% der Zeit vorhanden.

Für die Erhaltungsphase liegen derzeit nur zwei kontrollierte Daten für Olanzapin vor. Olanzapin scheint besser manische Phasen und gleich gut depressive Rückfälle als die Referenzsubstanz Lithium zu verhindern. Olanzapin ist derzeit auch das einzige Atypikum, welches in dieser Indikation von der FDA zugelassen wurde. Obschon es gängige Praxis ist, in der Erhaltungsphase Antipsychotika zu verschreiben, ist diese Indikation aufgrund der mangelnden wissenschaftlichen Evidenz für andere Substanzen nicht gegeben. Die Empfehlung für Olanzapin in der Erhaltungsphase kann aber nicht uneingeschränkt gegeben werden. Erstens müssen die substanzspezifischen Nebenwirkungen individuell auf den Patienten abgestimmt werden. Da die bipolare Störung eine hochrezidivierende Erkrankung ist, welche jahrelange Therapie erfordert, scheint die Nutzen-Risiko-Abschätzung aufgrund der unwägbareren metabolischen Langzeitnebenwirkungen noch nicht möglich. Clozapin und Olanzapin scheinen in Hinsicht auf Induktion von Gewichtszunahme an erster Stelle zu stehen. Quetiapin und Risperidon scheinen eine Mittelposition zu belegen und Ziprasidon sowie Aripiprazol und Amisulprid scheinen die geringste Gewichtszunahme zu induzieren. Zweitens scheint die prophylaktische Wirkung des Olanzapin in dem Sinn phasenspezifisch zu sein, sondern manische Rezidive über einen längeren Zeitraum therapeutisch beherrschbarer sind als depressive Episoden. Anders ausgedrückt, die Zeit zum manischen Rezidiv ist deutlich länger als die Zeit zum depressiven Rezidiv. Daraus folgert, dass unbedingt anamnestisch der Verlauf der Erkrankung, aber auch die aktuelle Psychopathologie als therapeutische Entscheidungsgrundlage herangezogen werden müssen.

Auch ist der potentiell destabilisierende Einfluss der AP, im Sinne der Induktion von Kippphänomenen, auch wenn derzeit nur auf case-report Ebene vorhanden, derzeit noch nicht geklärt (Rachid et al., 2004 / Murphy et al., 2003). Drittens ist derzeit kaum Evidenz in der phasenprophylaktischen Therapie bei BP-II Patienten vorhanden. Abgesehen von den methodologischen Schwierigkeiten liegen keine Studien vor, welche länger als ein Jahr dauerten. Dies wäre insbesondere wichtig für ein Abwägen zwischen Wirksamkeit und Nebenwirkungen. Trotzdem befürworten die APA Behandlungsguidelines (APA 2002) eine Langzeitanwendung von neueren Neuroleptika in der Erhaltungsphase.

Zusammenfassend kann man sagen, dass neuere Antipsychotika die breite Definition eines SST, nämlich gleichzeitig akut gut antimanisch und antidepressiv wirksam zu sein ohne Kippphänomene zu induzieren sowie zusätzlich phasenprophylaktische bimodale Wirksamkeit zu besitzen, in einer Substanz nicht vereinen.

AUSBLICK

Aber vielleicht ist die ganze Diskussion zu arbiträr, psychotrope Medikamente einzuteilen in solche welche Moodstabilizer sind und solche, welche es nicht sind. Die meisten Substanzen nehmen eine Mittelstellung ein weil sie milde bis moderate stimmungsstabilisierende Wirkung zeigen ohne selber Stimmungstabilisierer genannt werden zu können. Diese Substanzen würden die stimmungsstabilisierende Wirkung nur augmentieren. In diese Richtung zielt auch die Einteilung von Ketter und Calabrese (J Clin Psychiatry 2002). Sie schlugen eine neue Nomenklatur vor, die darin besteht, die bekannten Substanzen einzuteilen in solche, welche eine Stabilisierung von unten und solche welche eine Stabilisierung von oben bewirken. Das von oben und von unten bezieht sich auf eine abstrakte Stimmungsbaseline. Stimmungstabilisierer von oben, sprich solche die eher antimanische Wirksamkeit besitzen, sind Lithium, Valproat, Carbamazepin, Olanzapin und Risperidon und Ziprasidon. Stimmungstabilisierer von unten ist derzeit das LTG. Da die bipolare Störung ein komplexes Syndrom mit nicht nur klassisch manische sondern auch gemischte und depressive Symptome umfasst, wird eine Substanz allein kaum befriedigend als Monotherapie eingesetzt werden können. Gefragt werden kluge psychopharmakologische Kombinationen sein, welche der spezifischen Symptomatik jedes einzelnen Patienten gerecht werden müssen. Um dies zu ermöglichen, wird es einer sehr exakten Anamnese bedürfen. Auch bezüglich Nebenwirkungen müssen wir individuell vorgehen. Patienten mit erhöhtem Körpergewicht, mit bereits bestehendem metabolischem Syndrom oder Patienten mit einer in dieser Hinsicht belasteten Familienanamnese sollte keine AP erhalten, welche bekanntermaßen genau diese Nebenwirkungen verstärken oder gar erst induzieren können. Auch in dieser Hinsicht wird es kein universell einsetzbares Antipsychotikum geben.

REFERENZEN:

- Ahmed Z, Anderson IM (2001) Treatment of bipolar affective disorder in clinical practice. *J Psychopharmacol* 15: 55–57
- Akiskal HS, Bourgeois ML, Angst J, Post R, Moller H, Hirschfeld R (2000) Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders. *J Affect Disord* 59 (suppl 1):5–30
- APA. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). 2002 American Psychiatric Association
- Bahk WM, Yoon JS, Kim YH, Lee YH, Lee C, Kim KS, Song HK, Choi SK, Pae CU (2004) Risperidone in combination with mood stabilizers for acute mania: a multicenter, open study. *Int Clin Psychopharmacol* 19: 299–303
- Baker RW, Tohen M, Fawcett J, Risser RC, Schuh LM, Brown E, Stauffer VL, Shao L, Tollefson GD (2003) Acute dysphoric mania: treatment response to olanzapine versus placebo. *J Clin Psychopharmacol* 23(2): 132–137
- Baker RW, Brown E, Akiskal HS, Calabrese JR, Ketter TA, Schuh LM, Trzepacz PT, Watkin JG, Tohen M (2004) Efficacy of olanzapine combined with valproate or lithium in the treatment of dysphoric mania. *Br J Psychiatry* 185:472–478

- Barbini B, Scherillo P, Benedetti F, Crespi G, Columbo C, Smeraldi E (1997) Response to clozapine in acute mania is more rapid than that of chlorpromazine. *Int Clin Psychopharmacol* 12: 109–112
- Bowden CL (1998) New concepts in mood stabilisation: evidence for the effectiveness of valproate and lamotrigine. *Neuropsychopharmacology* 19: 194–199
- Bowden CL, Grunze H, Mullen J, Brecher M, Paulsson B, Jones M, Vagero M, Svensson K (2005) A randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study of quetiapine or lithium as monotherapy for mania in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 66: 111–121
- Brüne M (1999) The incidence of akathisia in bipolar affective disorder treated with neuroleptics: a preliminary report. *J Affect Disord* 53: 175–177
- Calabrese JR, Kimmel SE, Woynshville MJ, Rapport DJ, Faust CJ, Thompson PA, Meltzer HY (1996) Clozapine for treatment-refractory mania. *Am J Psychiatry* 153: 759–762
- Calabrese JR, Rapport DJ (1999) Mood stabilizers and the evolution of maintenance study designs in bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 60(suppl 5): 5–13
- Calabrese JR, Keck PE Jr, Macfadden W, Minkwitz M, Ketter TA, Weisler RH, Cutler AJ, McCoy R, Wilson E, Mullen J (2005) A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *Am J Psychiatry* 162: 1351–60
- Calabrese JR (2005) A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *ECNP Amsterdam*
- Chengappa R, Suppes T, Berk M (2004) Treatment of bipolar mania with atypical antipsychotics. *Expert Rev Neurother* 4(suppl 2): 17–25
- Chou JC (1991) Recent advances in treatment of acute mania. *J Clin Psychopharmacol* 11: 3–21
- Denicoff KD, Sollinger AB, Frye MA, Ali SO, Smith-Jackson EE, Leverich GS, Post RM (2000) Neuroleptic exposure in bipolar outpatients in a research setting. *Compr Psychiatry* 4: 248–252
- Dunner DL (2005) Atypical antipsychotics: efficacy across bipolar disorder subpopulations. *J Clin Psychiatry* 66(suppl. 3): 20–27
- Frye MA, Ketter TA, Altshuler LL (1997) Clozapine in bipolar disorder: treatment implications for other atypical antipsychotics. *J Affect Disord* 48: 91–104
- Frye MA, Ketter TA, Altshuler LL, Denicoff K, Dunn RT, Kimbrell TA, Cora-Locatelli G, Post RM (1998) Clozapine in bipolar disorder: treatment implications for other atypical antipsychotics. *J Affect Disord* 48: 91–104
- Geddes JR, Burgess S, Hawton K, Jamison K, Goodwin G (2004) Long-term lithium therapy for bipolar disorder: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry* 161: 217–222
- Ghaemi SN, Goodwin FK (1999) Use of atypical antipsychotic agents in bipolar and schizoaffective disorders: review of the empirical literature. *J Clin Psychopharmacol* 19: 354–361
- Ghaemi SN, Rosenquist KJ, Ko JY, Baldassano CF, Kontos NJ, Baldessarini RJ (2004) Antidepressant treatment in bipolar versus unipolar depression. *Am J Psychiatry* 161(1): 163–5
- Gopal S, Steffens DC, Kramer ML, Olsen MK (2005) Symptomatic remission in patients with bipolar mania: results from a double-blind, placebo-controlled trial of risperidone monotherapy. *J Clin Psychiatry* 66: 1016–1020
- Goodwin FK, Jamison KR (1990) Manic depressive illness. Oxford University Press, New York
- Grunze H (2005) Reevaluating therapies for bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 66(suppl 5): 17–25
- Hausmann A, Fleischhacker WW (2000) Diagnosis and management of depression in schizophrenia: Prevalence, diagnostic and treatment considerations. *CNS-Drugs* 14(4): 289–299
- Hausmann A, Walpoth M, Conca A (2005) Sind Antidepressiva in der Behandlung der bipolaren Depression obsolet? Teil II. Harte Fakten oder Artefakte. *Neuropsychiatrie* 2006 in press
- Hirschfeld RM, Keck PE Jr, Kramer M, Karcher K, Canuso C, Eerdekens M, Grossman F (2004) Rapid antimanic effect of risperidone monotherapy: a three week multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 161: 1057–1065
- Judd L, Akiskal H, Schettler P (2002) The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 56: 530–537
- Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Coryell W, Endicott J, Maser JD, Solomon DA, Leon AC, Keller MB (2003) A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Arch Gen Psychiatry* 60(3): 261–9
- Kane JM (1999) Tardive dyskinesia in affective disorders. *J Clin Psychiatry* 60(suppl 5): 43–47
- Khanna S, Vieta E, Lyons B, Grossman F, Eerdekens M, Kramer M (2005) Risperidone in the treatment of acute mania: Double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 187: 229–34
- Kapur S, Seeman P (2001) Does fast dissociation from the dopamine d(2) receptor explain the action of atypical antipsychotics?: A new hypothesis. *Am J Psychiatry* 158: 360–369
- Keck PE Jr, Wilson DR, Strakowski SM, McElroy SL, Kizer DL, Balistreri TM, Holtman HM, DePriest M (1995) Clinical predictors of acute risperidone response in schizophrenia, schizoaffective disorder, and psychotic mood disorders. *J Clin Psychiatry* 56: 466–70
- Keck PE, McElroy SL, Strakowski SM, Balistreri TM, Kizer DI, West SA (1996) Factors associated with maintenance antipsychotic treatment of patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 57: 147–51
- Keck PE Jr (2000) Is antipsychotic monotherapy appropriate for the treatment of mania. *J Psychotic Disorders* 4: 3–14
- Keck PE Jr, Marcus R, Tourkodimitris S, Ali M, Liebeskind A, Saha A, Ingenito G (2003) Aripiprazole Study Group. A placebo-controlled, double-blind study of the efficacy and safety of aripiprazole in patients with acute bipolar mania. *Am J Psychiatry* 160: 1651–1658
- Keck PE Jr, Corya SA, Altshuler LL, Ketter TA, McElroy SL, Case M, Briggs SD, Tohen M (2005) Analyses of treatment-emergent mania with olanzapine/fluoxetine combination in the treatment of bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 66(5): 611–616
- Ketter TA, Calabrese JR (2002) Stabilization of mood from below versus above baseline in bipolar disorder: a new nomenclature. *J Clin Psychiatry* 63(2): 146–51
- Leclercq Y, Boyer P, Turjanski S, Rein W (1997) Amisulpride versus imipramine and placebo in dysthymia and major depression. Amisulpride Study Group. *J Affect Disord* 43(2): 95–103
- Levine J, Chengappa KN, Brar JS, Gershon S, Yablonsky E, Stapf D, Kupfer DJ (2000) Psychotropic drug prescription patterns among patients with bipolar I disorder. *Bipolar Disord* 2: 120–130
- Lichtfield HR (1960) Aminophenylpyridone, a new moodstabilizing drug. *Arch Pediatr* 77: 133–137
- Littlejohn R, Leslie F, Cookson J (1994) Depot antipsychotics in the prophylaxis of bipolar affective disorder. *Br J Psychiatry* 165: 827–829
- McQuade RD, Sanchez R, Marcus R (2004) Aripiprazole for relapse prevention in bipolar disorder: a 26 week placebo-controlled study. *Int J Neuropsychopharmacol* 7(suppl 1): 161
- Montgomery SA (2002) Dopaminergic deficit and the role of amisulpride in the treatment of mood disorders. *Int Clin Psychopharmacol* 4: 9–17
- Mukherjee S, Rosen AM, Caracci G, Shukla S (1986) Persistent tardive dyskinesia in bipolar patients. *Arch Gen Psychiatry* 43: 342–346
- Murphy BP (2003) Amisulpride-induced mania in a patient with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 183: 172
- Naheed M, Green B (2001) Focus on clozapine. *Curr Med Res Opin* 17: 223–229
- Namjoshi MA, Rajamannar G, Jacobs T, Sanger TM, Risser R, Tohen MF, Breier A, Keck PE Jr (2002) Economic, clinical and quality-of-life outcome associated with olanzapine treatment in mania: results from a randomized controlled trial. *J Affect Disord* 69: 109–118
- Namjoshi MA, Risser R, Shi L, Tohen MF, Breier A (2004) Quality of life assessment in patients with bipolar disorder treated with olanzapine added to lithium or valproic acid. *J Affect Disord* 81: 223–229
- Narendran R, Young CM, Valenti AM, Pristach C., Pato MT, Grace JJ (2001) Olanzapine therapy in treatment resistant psychotic mood disorders: a long-term follow-up study. *J Clin Psychiatry* 62: 509–516
- Peuskens J, Moller HJ, Puech A (2002) Amisulpride improves depressive symptoms in acute exacerbations of schizophrenia: comparison with haloperidol and risperidone. *Eur Neuropsychopharmacol* 12(4): 305–10
- Potkin SG, Keck PE, Segal S, Ice K, English P (2005) Ziprasidone in acute bipolar mania. *J Clin Psychopharmacol* 25(4): 301–310
- Prien RF, Caffey EM Jr, Klett CJ (1972) Comparison of lithium carbonate and chlorpromazine in the treatment of mania. Report of the Veterans Administration and National Institute of Mental Health Collaborative Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 26: 146–153
- Rachid F, Bertschy G, Bondolfi G, Aubry JM (2004) Possible induction of mania or hypomania by atypical antipsychotics: an updated review of reported cases. *J Clin Psychiatry* 65: 1537–1545
- Rendell JM, Gijsman HJ, Keck P, Goodwin GM, Geddes JR (2005) Olanzapine alone or in combination for acute mania. *The Cochrane Collaboration*, Wiley J & Sons Ltd.
- Rowley HL, Kilpatrick IC, Needham PL, Heal DJ (1998) Elevation of extracellular cortical noradrenaline may contribute to the antidepressant

- activity of zotepine: an in vivo microdialysis study in freely moving rats. *Neuropharmacology* 37: 937–944
- Sachs D, Chengappa R, Suppes T, Mullen JA, Brecher M, Devine NA, Sweitzer DE (2004) Quetiapine with lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania: a randomized double-blind, placebo-controlled study. *Bipolar Disord* 6: 213–223
- Sajatovic M, Bresnan DW, Perez DE, DiGiovanni SK, Hattab H, Ray JB, Bingham CR (2001) Quetiapine alone and added to mood stabilizers for serious mood disorders. *J Clin Psychiatry* 62: 728–732
- Sanger T, Grundy S, Gibson P, Namjoshi M, Greaney M, Tohen M (2001) Longterm olanzapine therapy in the treatment of bipolar I disorder: an open-label continuation phase study. *J Clin Psychiatry* 62: 273–281
- Sanger TM, Tohen M, Vieta E, Dunner DL, Bowden CL, Calabrese JR, Feldman PD, Jacobs TG, Breier A (2003) Olanzapine in the acute treatment of bipolar I disorder with a history of rapid cycling. *J Affect Disord* 73: 155–161
- Sachs GS (1996) Bipolar mood disorder: Practical strategies for acute and maintenance phase treatment. *J Clin Psychopharmacol* 16(suppl 1): 32–47
- Schoemaker H, Claustre Y, Fage D, Rouquier L, Chergui K, Curet O, Oblin A, Gonon F, Carter C, Benavides J, Scatton B (1997) characteristics of amisulpride, an atypical dopamine D2/D3 receptor antagonist with both presynaptic and limbic selectivity. *J Pharmacol Exp Ther* 280(1): 83–97
- Seeger TF, Seymour PA, Schmidt AW, Zorn SH, Schulz DW, Lebel LA, McLean S, Guanowsky V, Howard HR, Lowe JA 3rd (1995) Ziprasidone (CP-88.059): a new antipsychotic with combined dopamine and serotonin receptor antagonist activity. *J Pharmacol Exp Ther* 275: 101–113
- Shelton RC, Stahl SM (2004) Risperidone and paroxetine given singly and in combination for bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 65: 1715–1719
- Smulevich AB, Khanna S, Eerdeken M, Karcher K, Kramer M, Grossman F (2005) Acute and continuation risperidone monotherapy in bipolar mania: a 3-week placebo-controlled trial followed by a 9-week double-blind trial of risperidone and haloperidol. *Eur Neuropsychopharmacol* 15: 75–84
- Solomon DA, Keitner GI, Miller IW, Shea MT, Keller MB (1995) Course of illness and maintenance treatments for patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 56: 5–13
- Spearing MK, Post RM, Leverich GS, Brandt D, Nolen W (1997) Modification of the clinical global impressions (CGI) scale for use in bipolar illness: the CGI-BP. *Psychiatry Res* 1997;73:159–171
- Suppes T, Webb A, Paul B, Carmody T, Kraemer H, Rush AJ (1999) Clinical outcome in a randomized 1-year trial of clozapine versus treatment as usual for patients with treatment resistant illness and a history of mania. *Am J Psychiatry* 156: 1264–1266
- Tohen M, Zarate CA, Centorrino F, Hegarty JI, Froeschl M, Zarate SB (1996) Risperidone in the treatment of mania. *J Clin Psychiatry* 57: 249–253
- Tohen M, Zarate CA Jr (1998) Antipsychotic agents and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 59(suppl 1): 38–48
- Tohen M, Sanger TM, McElroy SL, Tollefson GD, Chengappa KN, Daniel DG, Petty F, Centorrino F, Wang R, Grundy SL, Greaney MG, Jacobs TG, David SR, Toma V (1999) Olanzapine versus placebo in the treatment of acute mania. Olanzapine HGEH Study Group. *Am J Psychiatry* 156: 702–709
- Tohen M, Jacobs T, Grundy S, McElroy SL, Banov MC, Janicak PG, Sanger T, Risser R, Zhang F, Toma V, Francis J, Tollefson GD, Breier A (2000) Efficacy of olanzapine in acute bipolar mania: a double-blind, placebo-controlled study. The Olanzapine HGGW Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 57: 841–849
- Tohen M, Zhang F, Taylor CC, Burns P, Zarate C, Sanger T, Tollefson G (2001) A meta-analysis of the use of typical antipsychotic agents in bipolar disorder. *J Affect Disord* 65: 85–93
- Tohen M, Baker RW, Altshuler LL, Zarate CA, Suppes TZ, Ketter TA, Milton DR, Risser R, Gilmore JA, Breier A, Tollefson GA (2002) Olanzapine versus divalproex in the treatment of acute mania. *Am J Psychiatry* 159: 1011–1017
- Tohen M, Chengappa KN, Suppes T, Zarate CA Jr, Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS, Kupfer DJ, Baker RW, Risser R, Keeter EL, Feldman PD, Tollefson GD, Breier A (2002) Efficacy of olanzapine in combination with valproate or lithium in the treatment of mania in patients partially non-responsive to valproate or lithium monotherapy. *Arch Gen Psychiatry* 59: 62–69
- Tohen M, Zarate CA, Hennen J, Khalsa HMK, Strakowski SM, Gebre-Medhin, Salvatore P, Baldessarini RJ (2003) The McLean-Harvard First Episode Mania Study: prediction of recovery and first recurrence. *Am J Psychiatry* 160: 2099–2107
- Tohen M, Ketter TA, Zarate CA, Suppes T, Frye M, Altshuler LL, Zajecka J, Schuh LM, Risser RC, Brown E, Baker RW (2003) Olanzapine versus divalproex sodium for the treatment of acute mania and maintenance of remission: a 47-week study. *Am J Psychiatry* 160(7): 1263–71
- Tohen M, Vieta E, Calabrese J, Ketter TA, Sachs G, Bowden C, Mitchell PB, Centorrino F, Risser R, Baker RW, Evans AR, Beymer K, Dube S, Tollefson GD, Breier A (2003) Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch Gen Psychiatry* 60(11): 1079–1088
- Tohen M, Goldberg JF, Gonzales-Pinto Arrillaga AM, Azorin JM, Vieta E, Hardy-Bayle MC, Lawson WB, Emsley RA, Zhang F, Baker RW, Risser RC, Namjoshi MA, Evans AR, Breier A (2003) A 12-week double-blind comparison of olanzapine versus haloperidol in the treatment of acute mania. *Arch Gen Psychiatry* 60: 1218–1226
- Tohen M, Chengappa KN, Suppes T, Baker RW, Zarate CA, Bowden CL, Sachs GS, Kupfer DJ, Ghaemi SN, Feldman PD, Risser RC, Evans AR, Calabrese JR (2004) Relapse prevention in bipolar I disorder: 18-month comparison of olanzapine plus mood stabiliser v. mood stabiliser alone. *Br J Psychiatry* 184: 337–345
- Tohen M, Greil W, Calabrese JR, Sachs GS, Yatham LN, Mueller-Oerlinghausen BM, Koukopoulos A, Cassano GB, Grunze H, Licht RW, Dell'Osso L, Evans AR, Risser R, Baker RW, Crane H, Dossenbach MR, Bowden CL (2005) Olanzapine versus lithium in relapse/recurrence prevention in bipolar disorder: a randomized double-blind, controlled 12 month clinical trial. *Am J Psychiatry* 162: 1281–1290
- Tohen M, Calabrese JR, Sachs GS, Banov MD, Detke HC, Risser R, Baker RW, Chou JCY, Bowden CL. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Olanzapine as Maintenance Therapy in Patients with Bipolar I Disorder Responding to Acute Olanzapine Treatment. *Am J Psychiatry* 2006 in press
- Tollefson GD, Beasley CM Jr, Tran PV, Street JS, JKrueger A, Tamura RN, Graffeo KA, Thieme ME (1997) Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial. *Am J Psychiatry* 154: 457–65
- Verdoux H, Gonzales B, Takei N, Bourgeois M (1996) A survey of prescribing practice of antipsychotic maintenance treatment for manic-depressive outpatients. *J Affect Disord* 38: 81–87
- Vieta E, Goikolea JM, Corbella B, Benabarre A, Reinares M, Martinez G, Fernandez A, Colom F, Martinez-Aran A, Torrent C (2001) 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
- Vieta E, Gastó C, Colom F, Reinares M, Martinez-Arán A, Benabarre A, Akiskal HS (2001) Role of risperidone in bipolar II: an open 6-month study. *J Affect Disord* 67: 213–219
- Vieta E, Sanchez-Moreno J, Goikolea JM, Colom F, Martinez-Aran A, Benabarre A, Corbella B, Torrent C, Comes M, Reinares M, Brugue E (2004) Effects on weight and outcome of long-term olanzapine-topiramate combination treatment in bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol* 24: 374–378
- Vieta E, Calabrese JR, Hennen J, Colom F, Martinez-Aran A, Sanchez-Moreno J, Yatham LN, Tohen M, Baldessarini RJ (2004) Comparison of rapid-cycling and non-rapid-cycling bipolar I manic patients during treatment with olanzapine: analysis of pooled data. *J Clin Psychiatry* 65: 1420–1428
- Vieta E, Bourin M, Sanchez R, Marcus R, Stock E, McQuade R, Carson W, Abou-Gharbia N, Swanink R, Iwamoto T (2005) Effectiveness of aripiprazole v. haloperidol in acute bipolar mania: Double-blind, randomised, comparative 12-week trial. *Br J Psychiatry* 187: 235–42
- Vieta E, Mullen J, Brecher M, Paulsson B, Jones M (2005) Quetiapine monotherapy for mania associated with bipolar disorder: combined analysis of two international, double-blind, randomised, placebo-controlled studies. *Curr Med Res Opin* 21: 923–934
- Vieta E, Ros S, Goikolea JM, Benabarre A, Popova E, Comes M, Capapey J, Sanchez-Moreno J (2005) An open label study of amisulpride in the treatment of mania. *J Clin Psychiatry* 66: 575–578
- Weisler R, Dunn J, English P (2003) Ziprasidone in adjunctive treatment of acute bipolar mania: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Presented at 55th Institute on Psychiatric Services Meeting, Oct. 29–Nov 2, Boston, Mass
- Yatham LN, Binder C, Riccardelli R, Leblanc J, Connolly M, Kusumakar V (2003) RIS-CAN 25 Study Group: Risperidone in acute and continuation treatment of mania. *Int Clin Psychopharmacol* 18: 227–235

- Yatham LN, Binder C, Kusumakar V, Riccardelli R (2004) Risperidone plus lithium versus risperidone plus valproate in acute and continuation treatment of mania. *Int Clin Psychopharmacol* 19: 103–109
- Zarate CA Jr, Tohen M, Banov MD, Weiss MK, Cole JO (1995) Is clozapine a mood stabilizer? *J Clin Psychiatry* 56: 108–112
- Zarate CA Jr, Tohen M (2000) Antipsychotic drug treatment in first-episode mania: a 6-month longitudinal study. *J Clin Psychiatry* 61: 33–38
- Zarate CA Jr, Tohen M (2004) Double-blind comparison of the continued use of antipsychotic treatment versus its discontinuation in remitted manic patients. *Am J Psychiatry* 161(1): 169–71
- Zhu B, Tunis SL, Zhao Z, Baker RW, Lage MJ, Shi L, Tohen M (2005) Service utilization and costs of olanzapine versus divalproex treatment for acute mania: results from a randomized 47-week clinical trial. *Curr Med Res Opin* 21(4): 555–564