

Sotto l'egida di

ISSN 1592-1638

**AU-CNS onlus**



Helping people to understand  
neuroscientific updates

Associazione per l'Utilizzo delle  
Conoscenze Neuroscientifiche  
a fini Sociali  
Pietrasanta, Lucca - Pisa



**G. De Lisio**

Istituto di Scienze del Comportamento  
"G. De Lisio"  
Carrara - Pisa

# Aggiornamenti in PSICHIATRIA

*III*

Diretti da  
Giulio Perugi e Icro Maremmani

**PACINIeditore**  
**MEDICINA**

**AU-CNS**  
*Onlus*

Supplemento a Heroin Addiction and Related Clinical Problems  
Vol. 4 • N. 2 • August 2002

# Aggiornamenti in **PSICHIATRIA**

supplemento a **HEROIN ADDICTION AND RELATED CLINICAL PROBLEMS**

## **Direttori Scientifici**

GIULIO PERUGI - Pisa  
ICRO MAREMMANI - Pisa

## **Comitato di Redazione**

MATTEO PACINI - Carrara  
SONIA LUBRANO - Carrara

## **Direttore Responsabile**

ICRO MAREMMANI - Pisa

## **Comitato Scientifico Editoriale**

MARCO BATTAGLIA - Milano  
ROBERTO BRUGNOLI - Roma  
GRAZIELLA DE MONTIS - Sassari  
JOSEPH A. DELTITO - Rowayton, CT, USA  
CARLA GAMBARANA - Siena  
ANDREAS HERFURT - Muenster, G  
MERCEDES LOVRECIC - Ljubljana, SLO  
GABRIELE MASI - Pisa  
LUCA PANI - Cagliari  
PIER PAOLO PANI - Cagliari  
GIORGIO PEREZ - Milano  
SALVATORE SIGNORETTA - Carrara  
FABRIZIO STARACE - Napoli  
ALESSANDRO TAGLIAMONTE - Siena  
CRISTINA TONI - Carrara

## **Segreteria**

AU-CNS onlus  
Via XX Settembre, 83  
55045 - Pietrasanta, Lucca  
Tel. 0584-790073  
Fax 0584-72081  
E-mail: aucns.onlus@inwind.it

Istituto di Scienze del Comportamento  
"G. De Lisio"  
Viale Monzoni, 3  
54031 - Carrara  
Tel. e Fax 0585 855388  
E-mail: iscdelisio@virgilio.it

## **Edizione**

Pacini Editore S.p.A.  
Via Gherardesca, 1  
56121 Ospedaletto (Pisa)  
Tel. 050 313011  
Fax 050 3130300

AU-CNS onlus  
Via XX Settembre, 83  
55045 - Pietrasanta, Lucca  
Tel. 0584-790073  
Fax 0584-72081  
E-mail: aucns.onlus@inwind.it

## **Aggiornamenti in Psichiatria**

Supplemento alla rivista Heroin Addiction & Related Clinical Problems Vol 4(2)-2002

Registrazione del Tribunale di Pisa n° 5 del 9-3-2000

© 2002 Tutti i diritti sono riservati.

Nessuna parte può essere riprodotta in alcun modo (comprese fotocopie), senza il permesso scritto dell'editore

Finito di stampare nel mese di Dicembre 2002 presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A. - Pisa

# Aggiornamenti in **PSICHIATRIA**

## L'OLANZAPINA NELLA MANIA

### Olanzapine in Mania

Giulio Perugi<sup>a,b</sup>

Carlo Torti<sup>b</sup>

Maria Chiara Traverso<sup>b</sup>

Icro Maremmani<sup>a,b,c</sup>

<sup>a</sup>Istituto di Scienze del Comportamento "G. De Lisio"

Carrara, Pisa

<sup>b</sup>Dipartimento di Psichiatria, Neurobiologia, Farmacologia e Biotecnologie

Università di Pisa

<sup>c</sup>Associazione per l'Utilizzo delle Conoscenze Neuroscientifiche a fini Sociali - onlus

Pietrasanta (Lucca), Pisa

ISC

AU-CNS onlus



# L'OLANZAPINA NELLA MANIA

Giulio Perugi<sup>1,2</sup>, Carlo Torti<sup>1</sup>, Maria Chiara Traverso<sup>1</sup>, Icro Maremmani<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Istituto di Scienze del Comportamento, Carrara

<sup>2</sup>Dipartimento di Psichiatria, Neurobiologia, Farmacologia e Biotecnologie, Università di Pisa

<sup>3</sup>Associazione per l'Utilizzo delle Conoscenze Neuroscientifiche a fini Sociali (onlus), Pietrasanta (Lucca)

## RIASSUNTO

Il ruolo che gli antipsicotici atipici possono svolgere nel trattamento primario o aggiuntivo del Disturbo Bipolare non è stato ancora completamente esplorato. Dalla rassegna della letteratura internazionale emerge una notevole messe di dati a favore dell'impiego di olanzapina (OLZ) nella mania acuta, psicotica e non, e negli stati misti. Minori sono le informazioni riguardanti il trattamento della depressione bipolare e la prevenzione delle ricadute e delle ricorrenze degli episodi affettivi. Il farmaco risulta ben tollerato per quanto riguarda la comparsa di effetti collaterali extrapiramidali (EPS), sia in monoterapia, che in associazione con stabilizzanti. Le numerose osservazioni preliminari e gli studi controllati effettuati sembrano indicare per OLZ un ruolo importante nel trattamento della mania e degli stati misti, soprattutto nei casi più gravi, caratterizzati da manifestazioni psicotiche e refrattarietà ai trattamenti tradizionali.

**Parole chiave:** Antipsicotici Atipici, Olanzapina, Disturbo Bipolare, Mania, Stati Misti.

## SUMMARY

The role of atypical antipsychotics in the primary or adjunctive treatment of bipolar disorder is not completely explored. From the review of the current literature, a large amount of data indicates the efficacy of olanzapine (OLZ) in the treatment of mania or mixed-mania. Less information is available on the efficacy of the drug in the treatment of bipolar depression and in the long-term prevention of the recurrences. As regards extra-pyramidal side effects (EPS), OLZ results well tolerated both in mono-therapy and in combination with mood stabilizers. All the naturalistic observations and the controlled studies suggest an important role of OLZ in the treatment of mania and mixed states. The drug seems to be particularly useful in the most severe cases, resistant to the standard treatments and characterized by psychotic features.

**Key words:** Atypical Antipsychotics, Olanzapine, Bipolar Disorder, Mania, Mixed States

Gli antipsicotici tipici (APT), indicati principalmente per il controllo delle manifestazioni psicotiche della schizofrenia, sono stati utilizzati, a torto o a ragione, per oltre 40 anni anche nel trattamento di pazienti bipolari. Bisogna tuttavia ricordare che, sebbene questi farmaci posseggano una notevole efficacia e rapidità d'azione nel controllo della sintomatologia maniacale e degli stati più gravi di agitazione psicomotoria, non sembrano avere un'efficacia paragonabile a quella degli stabilizzanti dell'umore nella profilassi delle ricorrenze del disturbo bipolare, in particolare di quelle depressive. Inoltre, il loro impiego a lungo termine è gravato da effetti collaterali di tipo extrapiramidale e fenomeni di-

scinetici, talora irreversibili, ai quali i pazienti con disturbi dell'umore sono molto più sensibili rispetto agli schizofrenici (Serniack e coll., 1997).

Nonostante l'utilità degli APT nella terapia di mantenimento del disturbo bipolare non sia mai stata dimostrata, né indagata sistematicamente, il loro impiego è molto diffuso, sia in monoterapia, che in combinazione con antidepressivi e stabilizzanti dell'umore (Verdoux e coll., 1996). Ciò malgrado sia stato ampiamente documentato come le terapie combinate possano aumentare la frequenza e la gravità delle reazioni avverse, a causa di un sinergismo reciproco nell'induzione di effetti collaterali.

Tabella 1. Confronto delle caratteristiche di atipicità tra i principali antipsicotici atipici

	Clozapina	Risperidone	Olanzapina	Quetiapina
Antagonismo 5HT <sub>2</sub> /D <sub>2</sub>	Si	Si	Si	Si
Sintomi extrapiramidali minori	Si	Si	Si	Si
Non sintomi extrapiramidali	Si	No	Si/no	Si/no
Non discinesie	Si	Probabile	Probabile	Possibile
Minore incremento prolattina	Si	No	Si	Si
Non incremento prolattina	Si	No	No	Si
Migliora i sintomi negativi	Si	Si	Si	No
Efficace sui pazienti refrattari agli antipsicotici tipici	Si	Possibile	Possibile	Possibile

L'introduzione nella pratica clinica dei cosiddetti antipsicotici "atipici" (APA), che si caratterizzano per un profilo migliore sul piano degli effetti collaterali, soprattutto di tipo extrapiramidale, ha rappresentato una svolta importante anche nel trattamento dei disturbi dell'umore. Se, infatti, l'uso degli APA era limitato, inizialmente, alle psicosi dello spettro schizofrenico, la disponibilità di questi farmaci ha portato ad un allargamento progressivo del loro impiego ad altri ambiti nosografici. In particolare i disturbi dell'umore, per la loro importanza sul piano epidemiologico e clinico, hanno rappresentato il settore dove, forse ancor più che per i disturbi dello spettro schizofrenico, gli APA hanno aperto nuove prospettive terapeutiche per il trattamento acuto e cronico delle forme resistenti alle terapie tradizionali.

Tra gli APA, l'olanzapina (OLZ) è sicuramente il composto più studiato nel trattamento dei disturbi dell'umore. Diverse osservazioni in aperto ed alcuni studi controllati ne hanno indicato chiaramente l'efficacia nella mania acuta e negli stati misti, con e senza manifestazioni psicotiche (Thoen e coll., 1999; 2000). Di recente, infatti, OLZ ha ottenuto anche nel nostro paese l'indicazione per il trattamento della mania acuta. Le informazioni riguardanti l'impiego del farmaco nella depressione bipolare sono mino-

ri, come pure quelle relative alla prevenzione delle ricadute e delle ricorrenze degli episodi affettivi.

#### **OLANZAPINA NEI DISTURBI DELL'UMORE: STUDI CLINICI**

L'OLZ è un APA commercializzato dal 1996 per l'impiego nella schizofrenia. L'elemento centrale dell'"atipicità" di un antipsicotico è la proprietà di non provocare per niente od in misura minore effetti extrapiramidali (EPS) rispetto ai composti tipici; inoltre, fra le altre caratteristiche che gli APA dovrebbero possedere sono da ricordare: la non induzione di iperprolattinemia, l'efficacia sui sintomi negativi della schizofrenia così come sulle forme psicotiche resistenti agli APT. Come mostrato in tabella 1, tra gli antipsicotici definiti "atipici" solamente la clozapina sembra possedere tutte queste caratteristiche, mentre sia l'olanzapina che la quetiapina, pur avvicinandosi molto a questo profilo, ne possiederebbero solamente alcune. Il risperidone non sembra possedere molte delle caratteristiche di atipicità e, per diversi aspetti, non è dissimile da molti antipsicotici definiti tipici. Anche per questi ultimi, infatti, la comparsa di EPS è dose dipendente.

Oltre ad una dimostrata efficacia nel trattamento acuto delle fasi maniacali o miste del di-

sturbo bipolare, con o senza sintomi psicotici, OLZ sembra essere utile anche come stabilizzante dell'umore, nelle terapie di mantenimento e profilattiche a lungo termine del disturbo bipolare.

### OSSERVAZIONI NATURALISTICHE NON CONTROLLATE

Sia gli studi naturalistici, che i dati derivati dalle prove cliniche controllate su pazienti con disturbi dell'umore, pubblicati o presentati ai diversi congressi internazionali, sono numericamente maggiori per OLZ che per gli altri APA (Tabella 2).

Inizialmente, da alcune osservazioni cliniche è emerso come il farmaco fosse dotato di proprietà antidepressive nei pazienti psicotici (Beasley e coll., 1996;1997). Baker e coll. (1995) riportarono, infatti, che la somministrazione di 10 mg/die di OLZ era in grado di ridurre significativamente il punteggio della scala di Hamilton per la depressione (HAM-D), in una vasta casistica di pazienti schizofrenici. Risultati analoghi furono riportati da Tollefson e coll. (1997) in una prova clinica in doppio cieco, controllata verso placebo, condotta su di una popolazione di soggetti schizofrenici o schizoaffettivi. Suc-

cessivamente, in uno studio multicentrico parallelo di confronto in doppio cieco fra OLZ ed aloperidolo (Thoen e coll., 1997), della durata di 6 settimane, venne osservato che i pazienti schizoaffettivi, maniacali e misti, randomizzati ad OLZ presentavano una riduzione maggiore dei "sintomi maniacali" misurati attraverso il punteggio ottenuto con la BPRS, rispetto a quelli randomizzati ad aloperidolo. Nello stesso studio, gli schizoaffettivi depressi, trattati con OLZ, totalizzavano punteggi inferiori rispetto al baseline alla Montgomery Ashberg Depression Rating Scale (MADRAS), mentre nei pazienti che avevano ricevuto aloperidolo veniva documentato un incremento medio, clinicamente significativo, dei punteggi della medesima scala di valutazione.

In seguito a queste osservazioni, sono stati effettuati alcuni studi in aperto su pazienti con disturbi dell'umore resistenti ai trattamenti convenzionali. McElroy e coll. (1998) si proposero di valutare la risposta all'OLZ (dosaggio medio 14.1, sd=7.2) in 14 pazienti con diagnosi di Disturbo Bipolare I (secondo i criteri del DSM IV) dimostratisi in precedenza poco responsivi al trattamento con stabilizzanti dell'umore o APT;

Tabella 2. Sommario di tutti gli studi randomizzati in doppio cieco di Olanzapina (OLZ) nella Mania, Stati Misti e Disturbi Schizoaffettivi\*.

Studio	Confronto	Durata (settimane)	Numero di pazienti
Thoen e coll., 1999	Placebo	3	139
Thoen e coll., 2000	Placebo	4	115
Berk e coll., 1999	Litio	4	30
Zajeka e coll., 2000	Valproato	4	120
Thoen e coll., 2002	Valproato	3	251
Thoen e coll., 1997*	Aloperidolo	12	453
Thoen e coll., 2002	OLZ+Litio o Valproato vs Litio o Valproato	6	344
* Numero totale di pazienti osservati = 1452			

8 pazienti (57%) su 14 risultarono “migliorati” o “molto migliorati” alla CGI-BP. Sharma e Pistor (1999) hanno riportato i dati relativi al trattamento con OLZ di 9 pazienti ambulatoriali con diagnosi di Disturbo Bipolare I Episodio Misto secondo i criteri del DSM IV; in precedenza tali pazienti non avevano risposto in maniera adeguata a stabilizzatori dell’umore, utilizzati in monoterapia, oppure in combinazione con APT. Gli autori riportavano un miglioramento clinicamente significativo nella totalità dei casi trattati con OLZ.

### STUDI CLINICI CONTROLLATI NELLA MANIA E NEGLI STATI MISTI

L’efficacia antimaniacale dell’OLZ è stata dimostrata con chiarezza in diverse osservazioni controllate (Figura 1). Tohen e coll. (1999) hanno riportato i dati relativi ad uno studio in doppio cieco, randomizzato, della durata di 3 settimane, nel quale si confrontavano OLZ (n=70) da 5 a 20 mg/die e placebo (n=69) nel trattamento della mania acuta. Rispetto ai pazienti che avevano ricevuto placebo, il gruppo trattato con OLZ presentava, alla valutazione finale, una riduzione statisticamente significativa nel punteggio totale della Young Mania Rating Scale (YMRS); inoltre, la percentuale di pazienti che avevano risposto con una riduzione maggiore del 50% dei punteggi della YMRS era significativamente maggiore per l’OLZ (48.6%) rispetto al placebo (24.2%). Non c’erano invece differenze tra i due gruppi per quanto riguarda la comparsa di parkinsonismo, acatisia, discinesie e neurodistonie. Nessun paziente aveva interrotto il trattamento con OLZ per la comparsa di effetti collaterali.

Successivamente, Tohen e coll. (2000) hanno riportato i dati di uno studio randomizzato in doppio cieco della durata di 4 settimane su 115 pazienti con diagnosi di disturbo bipolare, in fase maniacale o mista, secondo i criteri del DSM IV. I pazienti erano assegnati in maniera randomizzata al trattamento con OLZ (n=55), a dosaggi da 5 a 20 mg/die, oppure al placebo (n=60). I pazienti trattati con OLZ mostravano

nei punteggi totali della YMRS un miglioramento significativamente superiore rispetto ai pazienti trattati con placebo ( $p < .001$ ). Il miglioramento era statisticamente significativo alla prima osservazione dopo 1 settimana e poi era mantenuto per tutta la durata dello studio. I pazienti trattati con OLZ mostravano alla fine delle 4 settimane di osservazione una percentuale di risposta più elevata rispetto al placebo (65% vs 43%,  $p = .02$ ) e come pure di eutimia (61% vs 36%,  $p = .01$ ). Non venivano documentate differenze significative fra i due gruppi per quanto riguarda la comparsa EPS. I pazienti trattati con OLZ, tuttavia, presentavano in misura statisticamente superiore aumento di peso e sonnolenza rispetto al gruppo trattato con placebo. In seguito è stata pubblicata un’analisi secondaria di questa stessa ricerca (Baker e coll., 2002), nella quale si esplorava la possibile influenza sull’esito della terapia di trattamenti precedenti con stabilizzanti dell’umore risultati inefficaci. L’azione terapeutica di OLZ, in monoterapia, risultava indipendente dalla resistenza alle terapie precedenti.

Oltre che al placebo, OLZ è stata confrontata con gli stabilizzanti dell’umore più comunemente utilizzati nella pratica clinica. Berk e coll. (1999) hanno riportato i dati di confronto tra OLZ e sali di litio, nel trattamento di 30 pazienti che soddisfacevano i criteri del DSM IV per la diagnosi di mania acuta. La prova clinica, della durata complessiva di 4 settimane era in doppio cieco. Non sono state documentate differenze significative alla BPRS ed alla Mania Scale (MS) fra i due gruppi a confronto; l’OLZ è risultata, però, superiore al litio nel miglioramento rilevato mediante la scala di giudizio globale della gravità della sintomatologia maniacale (CGI-severity), al termine della quarta settimana di sperimentazione ( $p=0.025$ ).

L’OLZ è stata, inoltre, confrontata con il valproato nel trattamento della mania acuta in uno studio multicentrico, in doppio cieco, randomizzato, della durata di 3 settimane (Tohen e coll., 2002). Per questo studio sono stati reclutati 251 pazienti, di età compresa fra 18 e 75 anni, con



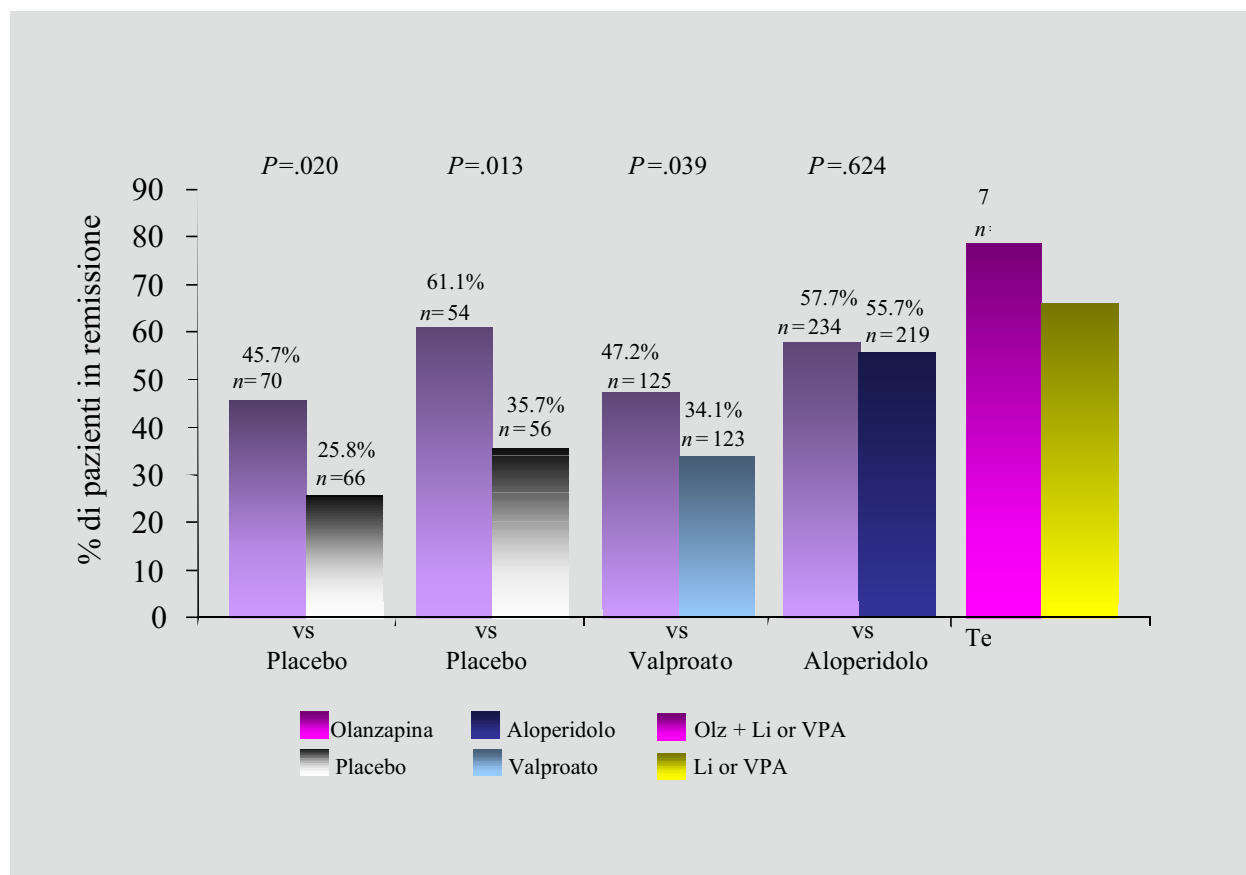


Figura 1. OLANZAPINA NELLA MANIA ACUTA. Percentali di pazienti in remissione (punteggio medio YMRS  $\geq 12$ ) in confronto con placebo ed altri farmaci

una diagnosi di disturbo bipolare I, episodio maniacale o misto, con o senza manifestazioni psicotiche. Ciascun paziente era trattato con OLZ (5-20 mg) o divalproato (500-2500); il dosaggio era stabilito principalmente in base alla risposta clinica, ai livelli plasmatici ed alla comparsa di effetti collaterali. Era permesso l'impiego aggiuntivo di Lorazepam a scopo ipnoinducente ad una dose massima di 2 mg al dì. Il principale obiettivo era quello di valutare la non inferiorità di OLZ rispetto al divalproato, nel ridurre il punteggio finale della YMRS. Dei pazienti arruolati, 126 sono stati trattati con divalproato e 125 con OLZ; nel gruppo dei pazienti trattati con OLZ la media del punteggio totale riportato alla YMRS era di 13.4 punti (SD=8.8) e nel gruppo trattato con divalproato era di 10.4 punti (SD=10.4) (Figura 2). Una risposta clinica è stata ottenuta nel 54,4% dei pazienti trattati con OLZ

(n=68) e nel 42.3% dei pazienti trattati con valproato (n=52) (p=.058 al test di Fisher). Tuttavia, nel considerare la comparsa della risposta ai trattamenti nei due gruppi, questa si verificava più rapidamente con OLZ (p<.05). Anche nelle curve di sopravvivenza, relative al tempo di remissione, la differenza tra i due gruppi è risultata statisticamente significativa (p<.04), con una remissione più rapida per il gruppo trattato con OLZ (Figura 3).

La presenza di sintomi psicotici sembra influenzare le differenze osservate tra i due composti, ma, inaspettatamente, nel sottogruppo senza sintomi psicotici il miglioramento nei pazienti trattati con OLZ era maggiore rispetto a quello dei pazienti trattati con valproato (p<.001). Nel sottogruppo con sintomi psicotici non si evidenziavano differenze significative tra i due composti (p=.93).

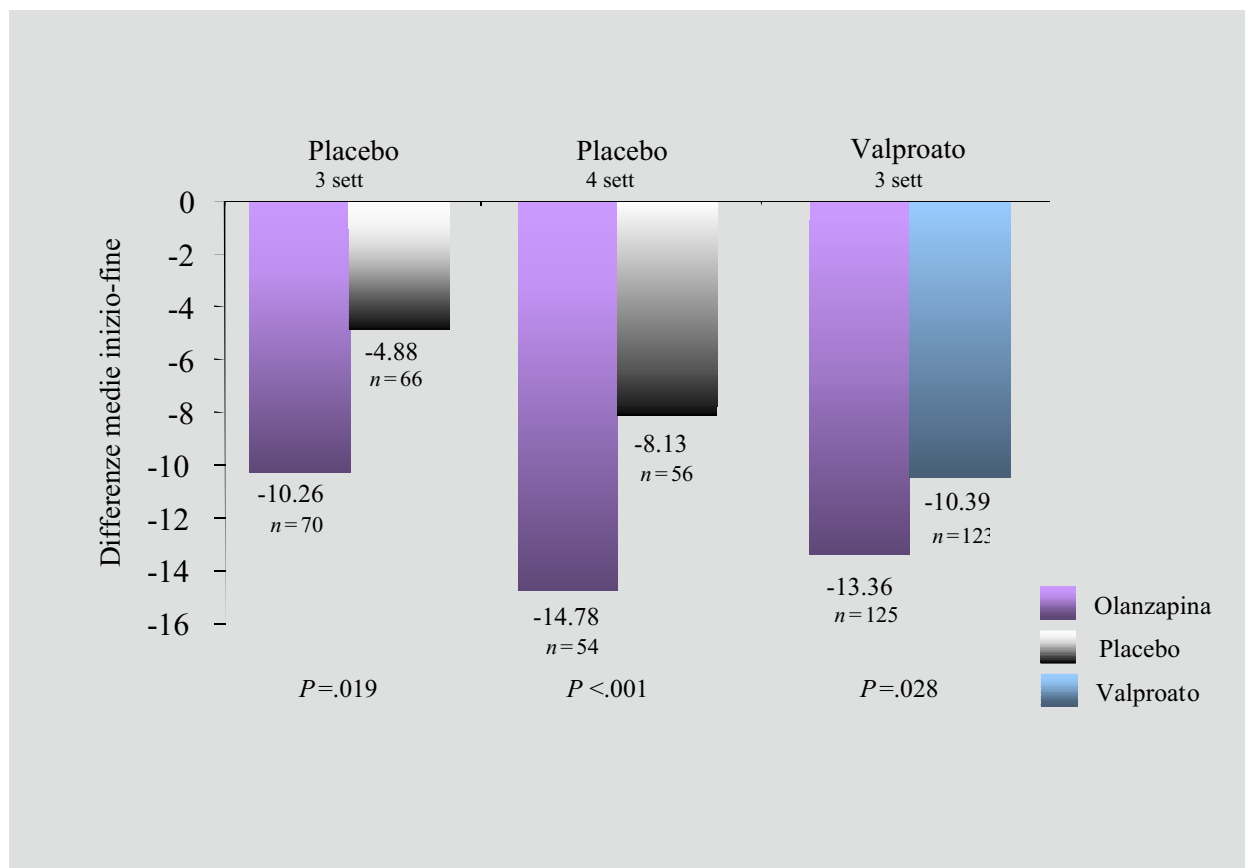


Figura 2. OLANZAPINA NELLA MANIA ACUTA. Differenze inizio-fine nei punteggi medi della YMRS in confronto con Placebo e Valproato

Entrambi i farmaci sono risultati ben tollerati, ed i due gruppi a confronto hanno riportato una percentuale analoga di soggetti che interrompevano il trattamento per la comparsa di effetti collaterali. Tra questi quelli più rappresentati erano l'aumento di peso, la bocca secca, l'aumento dell'appetito e la sonnolenza, che erano più frequenti con l'OLZ, mentre la nausea era più riportata con il valproato.

Zajecka e coll. (2000) hanno riportato i risultati di un altro studio di confronto, in doppio cieco, fra divalproato (n=63) ed OLZ (n=57) nel trattamento della mania acuta. La dose di partenza era di 20 mg/kg/die per il valproato e di 10 mg/die per l'OLZ. Le dosi medie massime raggiunte erano rispettivamente di 2115 mg/die e di 14.7 mg/die. Anche in questa prova clinica si osservava un miglioramento dei punteggi della

YMRS maggiore con OLZ rispetto al valproato, tuttavia la differenza non era statisticamente significativa. Ciò poteva anche essere imputato al numero di pazienti arruolati che era troppo basso per evidenziare una differenza statisticamente significativa tra i due composti. I tassi di dropout dovuti ad effetti collaterali erano simili nei due gruppi, ma alcuni effetti collaterali quali sonnolenza, aumento di peso, rinite, edema della lingua e disturbi del linguaggio, erano più comuni con OLZ.

#### ASSOCIAZIONE CON STABILIZZANTI DELL'UMORE

OLZ è, tra gli APA, quello che presenta minori interazioni e può essere utilizzato con maggior sicurezza in associazione con stabilizzanti, benzodiazepine ed antidepressivi.

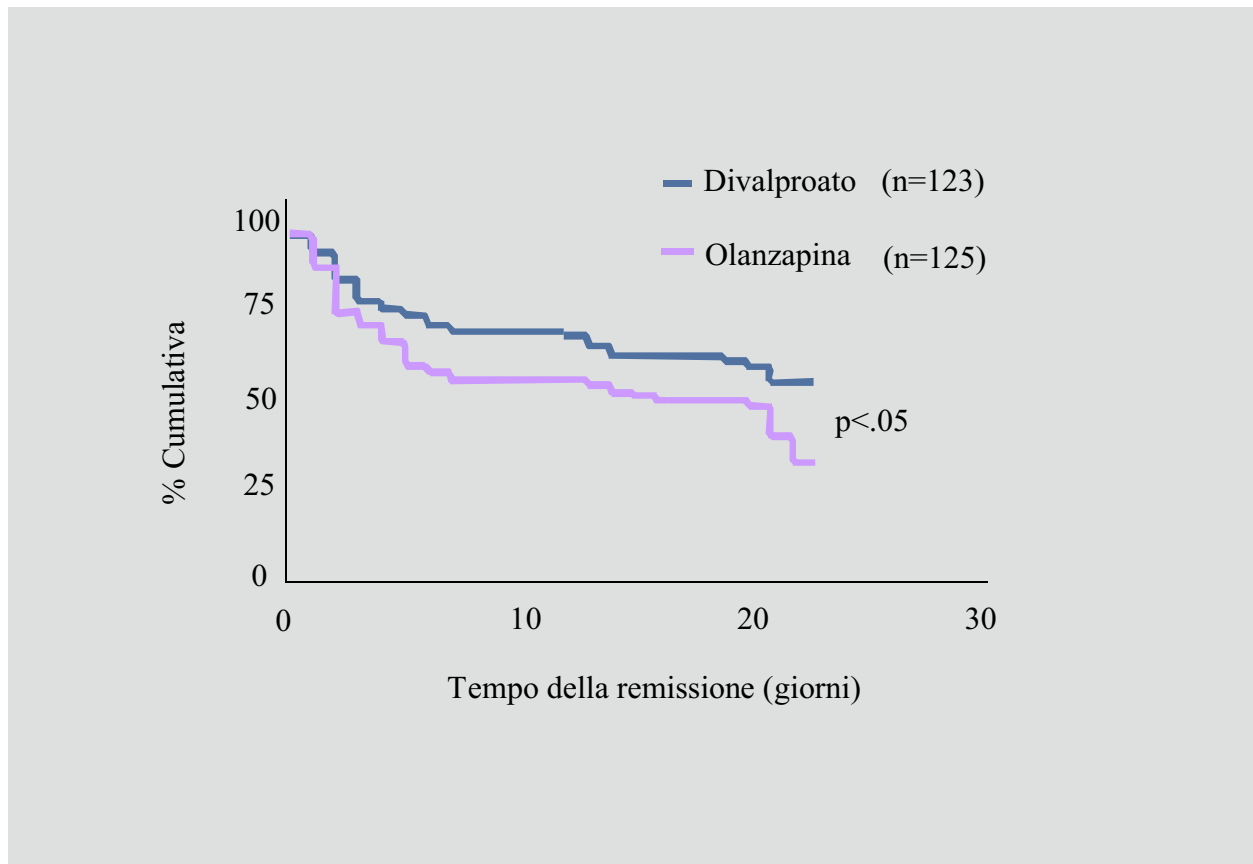


Figura 3. OLZ VS VALPROATO. Confronto tra i tempi ai quali viene raggiunta la remissione (punteggio totale YMRS  $\leq 12$ )

Gonzales-Pinto e coll. (2001) hanno impiegato OLZ, in combinazione con stabilizzanti, in 44 pazienti maniaci ospedalizzati che soddisfacevano i criteri di McElroy e coll. (1992) per la diagnosi di mania disforica (i criteri dell'episodio maniaco secondo il DSM IV più almeno 2 criteri dell'episodio depressivo maggiore). Una buona risposta clinica era presente in 14 pazienti trattati con OLZ in associazione con stabilizzanti dell'umore, con un miglioramento significativo sia della componente maniaca che di quella depressiva, in assenza di effetti collaterali o di reazioni avverse di rilievo. L'azione sulla componente depressiva distingueva OLZ dagli altri antipsicotici utilizzati.

Recentemente sono stati pubblicati i risultati di una prova clinica della durata di 6 settimane, che si proponeva di valutare l'efficacia e la tol-

lerabilità di un trattamento aggiuntivo con OLZ a litio o valproato nella mania acuta o negli stati misti (Tohen e coll., 2002). L'obiettivo primario dello studio è quello di confrontare OLZ (5-20 mg/die) e placebo aggiunti ad una terapia in atto, in termini di riduzione del punteggio nella YMRS. I pazienti bipolari (n= 344), con un episodio maniaco o misto, che non avevano risposto in maniera adeguata ad oltre 2 settimane di terapia con litio o valproato, venivano randomizzati a ricevere una terapia combinata (olanzapina + stabilizzatore dell'umore) o una monoterapia (placebo + stabilizzatore dell'umore). Il miglioramento rilevato mediante i punteggi della YMRS era significativamente maggiore nei pazienti trattati con terapia aggiuntiva con OLZ, rispetto a quelli che assumevano il solo stabilizzante (p=.003) (Figura 4). La terapia com-

binata con OLZ migliorava, inoltre, il punteggio della HAM-D in maniera significativamente maggiore rispetto alla monoterapia con stabilizzanti ( $p < .001$ ). Nei pazienti con episodi misti e sintomi depressivi da moderati a gravi, l'OLZ in terapia combinata migliorava la HAM-D in maniera ancora più netta ed evidente rispetto alla monoterapia ( $p < .001$ ) (Figura 5). Per quanto riguarda la tollerabilità, non venivano evidenziate differenze significative tra i due gruppi in relazione all'incidenza di EPS.

### OLZ IN ETÀ EVOLUTIVA

La prima osservazione dell'efficacia e della sicurezza di OLZ nel trattamento acuto della mania in età prepuberale è relativa a 3 pazienti (Chang e Ketter, 2000). OLZ era aggiunta al trattamento stabilizzante in atto e consentiva di ottenere un miglioramento significativo della sintomatologia nel giro di 2-5 giorni. Successiva-

mente, al fine di valutare efficacia e sicurezza di OLZ nel trattamento acuto della mania in età evolutiva, Frazier e coll. (2001) hanno condotto uno studio in aperto, della durata di 8 settimane, su di una casistica di 23 bambini e adolescenti, di età compresa fra 5 e 14 anni, con diagnosi di disturbo bipolare in fase maniacale, ipomaniacale o mista. OLZ era impiegata in monoterapia a dosaggi compresi fra 2,5 e 20 mg/die ed il trattamento era in grado di promuovere un miglioramento significativo della sintomatologia espansiva in 13 (63%) dei 22 pazienti che avevano completato lo studio. La risposta era definita come una riduzione del 30% del punteggio della YMRS ed un punteggio inferiore a 3 alla CGI. Non era segnalata la comparsa di EPS durante il periodo di osservazione.

### IMPIEGO IN ACUTO INTRAMUSCOLARE

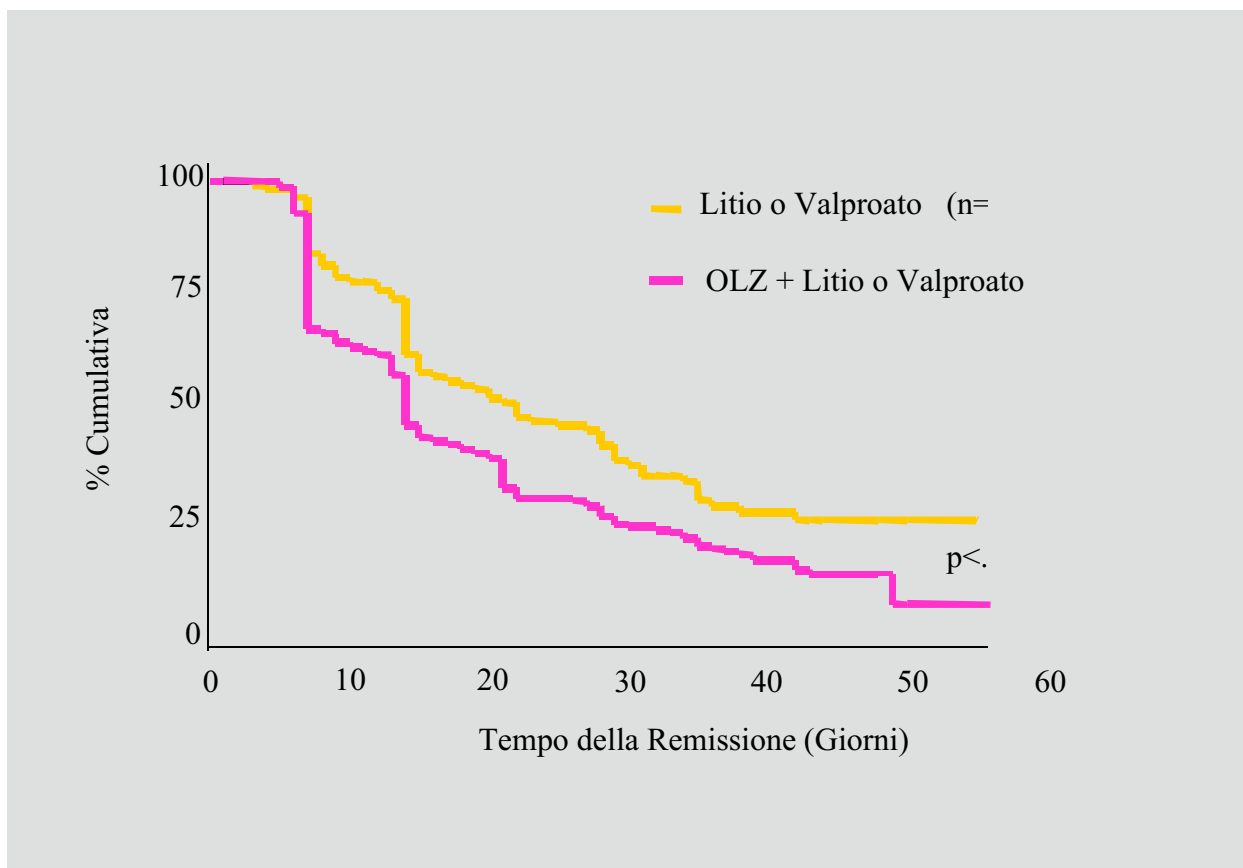


Figura 4. OLZ vs OLZ+STABILIZZANTI DELL'UMORE. Confronto tra i tempi ai quali viene raggiunta la remissione della sintomatologia (punteggi totale YMRS  $\leq 12$ )

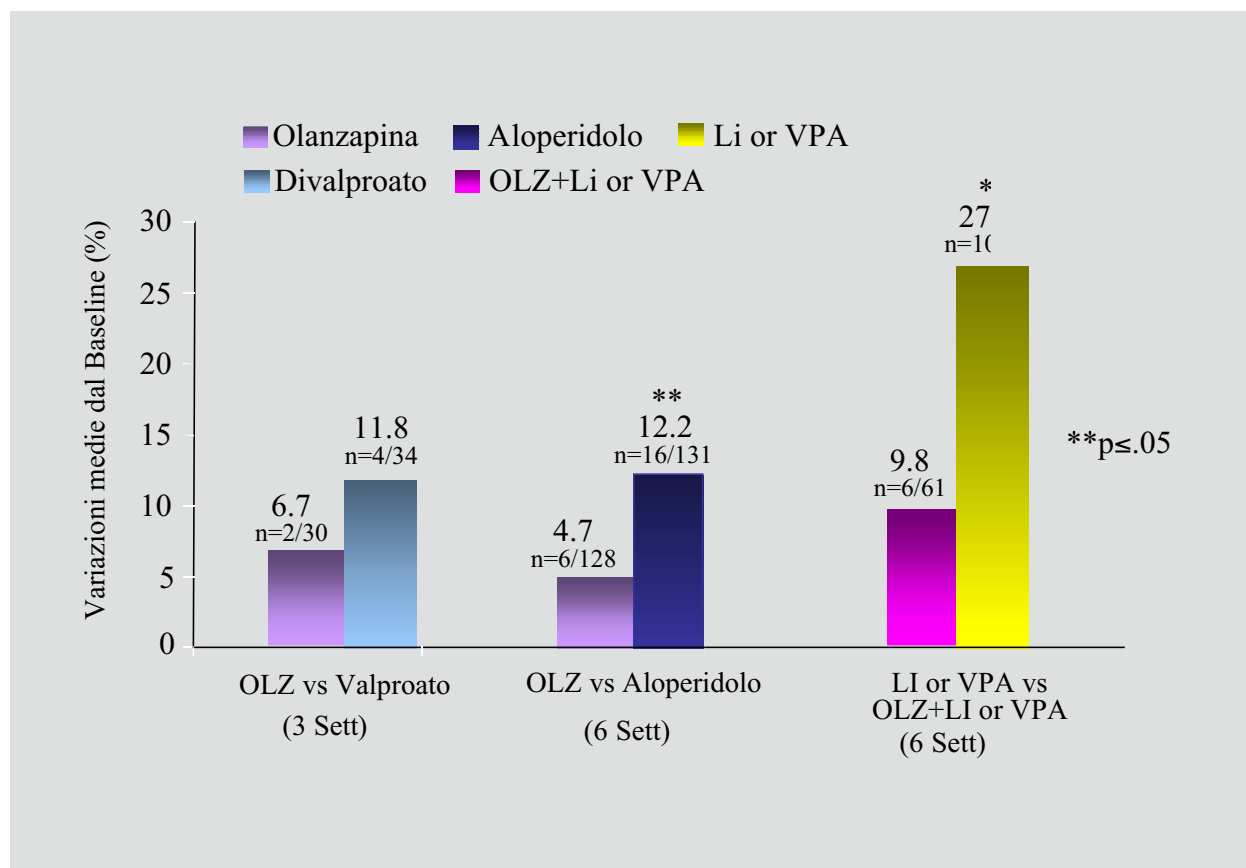


Figura 5. Viraggi depressivi in corso di trattamento con Olanzapina ed altri farmaci (Totale HAM-D ≤8 al Baseline e ≥15 in ogni momento dopo il baseline)

L'efficacia e la sicurezza dell'impiego intramuscolare di OLZ (Figura 6) sono state valutate in uno studio randomizzato, in doppio cieco, di confronto con Lorazepam e placebo in pazienti bipolari in stato di agitazione maniacale (Meehan e coll., 2001). Sono stati selezionati 201 soggetti randomizzati a ricevere in 24 ore da 1 a 3 iniezioni con OLZ (la prima di 10 mg, la seconda e la terza di 5 mg), Lorazepam (2 mg per la prima e la seconda iniezione, 1 mg per la terza) oppure placebo (placebo le prime 2 iniezioni e OLZ 10mg la terza). Dopo 2 ore dalla prima iniezione, OLZ risultava statisticamente superiore nel migliorare l'agitazione in tutte le scale di valutazione impiegate, sia rispetto al placebo che al Lorazepam (Figura 7). Al termine delle 24 ore totali di osservazione OLZ risultava ancora superiore al placebo, mentre il Lorazepam non si differenziava da quest'ultimo. Inoltre tra i due composti ed il placebo non si evidenziavano dif-

ferenze in termini di EPS, distonie acute, allungamento del tratto QT dell'elettrocardiogramma o altri effetti collaterali. L'impiego di OLZ i.m. si dimostrava quindi particolarmente sicuro.

### IMPIEGO NELLA PROFILASSIA LUNGO TERMINE

Per quanto riguarda la possibilità di impiegare OLZ nel trattamento profilattico a lungo termine del disturbo bipolare, esistono alcune osservazioni preliminari che hanno fornito risultati promettenti. Sanger e coll. (2001) hanno riportato i risultati di un'estensione a 49 settimane, in aperto, di una prova clinica precedente in doppio cieco, controllata vs placebo, della durata di 3 settimane, relativa all'impiego di OLZ in 139 pazienti con Disturbo Bipolare Tipo I in fase espansiva. La durata media del periodo di osservazione era di 6.6 mesi e la dose media di OLZ 13.9 mg/die. Al termine del periodo di follow-

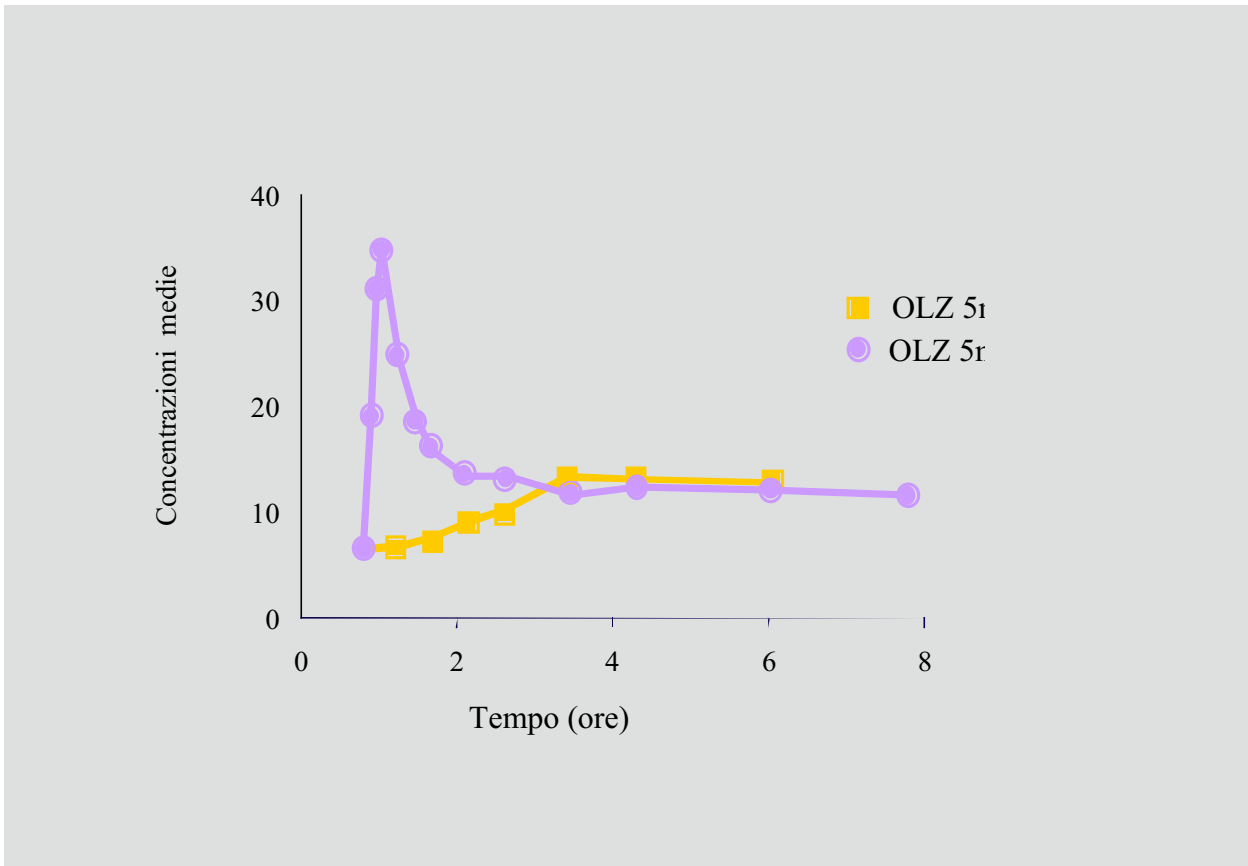


Figura 6. OLANZAPINA INTRAMUSCOLARE. Confronto delle concentrazioni medie plasmatiche dopo assunzione di 5 mg di Olanzapina per via orale o intramuscolare.

up, OLZ si è dimostrata efficace, sia in monoterapia (41% dei casi) che in associazione a sali di litio e/o fluoxetina, nel migliorare la sintomatologia affettiva misurata mediante la CGI. Il farmaco, inoltre, era efficace sia sulla sintomatologia maniacale misurata con la YMRS, che su quella depressiva misurata con la HAM-D. L'88.3% dei pazienti otteneva almeno una remissione della mania (punteggio YMRS < di 12) e solo nel 25.5% dei casi si aveva una ricaduta (YMRS > di 15). OLZ mostrava infine una buona tollerabilità. Solamente il 40% circa dei pazienti mostrava effetti collaterali; tra questi i più frequenti erano l'aumento di peso e la sonnolenza.

Vieta e coll. (2001) si sono proposti di valutare l'efficacia di OLZ in pazienti con Disturbo Bipolare, che avevano risposto scarsamente al-

l'impiego dei soli stabilizzanti dell'umore. A tale scopo sono stati selezionati 23 soggetti con diagnosi di Disturbo Bipolare (Tipo I e Tipo II) in trattamento con sali di litio, valproato o carbamazepina. OLZ a dosaggi crescenti veniva aggiunta al trattamento in atto fino al raggiungimento della remissione. L'osservazione aveva una durata media di 43 settimane, mentre il dosaggio medio di OLZ utilizzato era di 8,1 mg/die. L'analisi dei risultati ha permesso di rilevare una sensibile riduzione dei punteggi alla CGI con miglioramento della sintomatologia sia maniacale che depressiva, per tutto il periodo di osservazione. Fra le reazioni avverse riportate, sonnolenza ed incremento ponderale erano le più frequenti. Gli autori concludevano che OLZ sembra risultare efficace e ben tollerata se aggiunta agli stabilizzanti dell'umore nel trattamento a

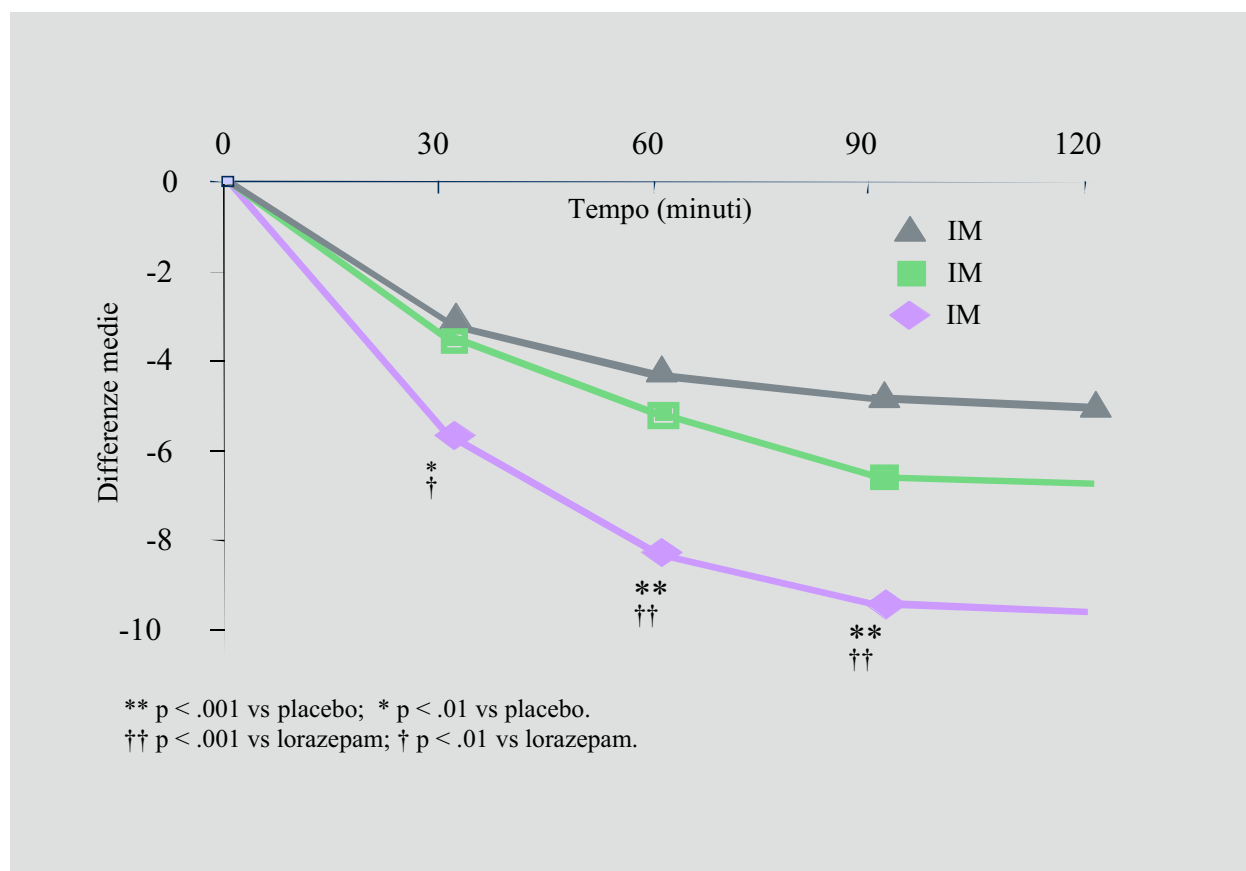


Figura 7. OLANZAPINA INTRAMUSCOLARE NELLA MANIA ACUTA. Differenze ai vari tempi di osservazione nei punteggi medi della YMRS in confronto con Placebo e Lorazepam

lungo termine di pazienti bipolari resistenti.

Recentemente sono stati riportati i dati relativi alla fase di mantenimento di 18 mesi dello studio controllato nel quale OLZ era impiegata come terapia aggiuntiva a valproato o a sali di litio (Thoen e coll., 2002). I pazienti che avevano mostrato remissione della sintomatologia dopo 6 settimane di trattamento combinato erano randomizzati ad OLZ (5-20 mg/die, n=30) o placebo (n=38). Nei 18 mesi di osservazione 55.3% dei pazienti in placebo e 36.7% di quelli in OLZ presentavano una ricaduta. Anche se questa differenza non era statisticamente significativa, i pazienti in placebo ricadevano più precocemente rispetto a quelli in OLZ (p=.02). La terapia aggiuntiva con OLZ sembra quindi almeno ritardare la comparsa di ricadute.

Infine, Baker e coll. (2002b) hanno riportato i dati relativi all'efficacia a lungo termine di OLZ

(5-20mg/die) e valproato (500-2500 mg/die) nella continuazione a 47 settimane dello studio comparativo in doppio cieco su 251 pazienti maniacali o misti. I criteri di inclusione prevedevano punteggi YMRS superiori a 20, mentre quelli della remissione punteggi della medesima scala inferiori a 12. La remissione era più rapida con OLZ rispetto al valproato, mentre non c'erano differenze per quanto riguarda le ricadute nel periodo di follow-up. Gli effetti collaterali più comuni con OLZ erano sonnolenza, bocca secca, aumento ponderale, acatisia; quelli più comuni con il valproato nausea, nervosismo e reazioni maniacali.

#### PREDITTORI DI RISPOSTA

Allo scopo di valutare l'eventuale presenza di predittori clinici di risposta all'OLZ in pazienti con disturbi dell'umore sono stati analizzati i dati

relativi all'impiego di OLZ su di un campione di 150 pazienti maniacali o misti (Zarate e coll., 1998; 2000). Una risposta clinica favorevole da "moderata" a "marcata" era correlata in maniera significativa con variabili quali la giovane età, una durata di malattia più breve, un periodo di ricovero più corto prima della somministrazione di OLZ ed una durata più lunga del trattamento.

### TOLLERABILITÀ

Dal confronto in doppio cieco verso placebo (Tohen e coll., 1999; 2000) su pazienti in fase acuta maniacale o mista, gli effetti collaterali comparsi con OLZ, in misura statisticamente superiore rispetto al placebo, comprendevano sonnolenza, vertigini, bocca asciutta ed aumento di peso. EPS, neurodistonie ed acatisia non erano superiori nei pazienti che avevano assunto OLZ rispetto a quelli in placebo (Tabella 3). Queste osservazioni controllate, condotte su casistiche molto ampie, sono concordi nell'indicare un'ot-

tima tollerabilità del farmaco nell'impiego in acuto, soprattutto per quanto riguarda la comparsa di EPS e di gravi reazioni avverse.

In una prova clinica multicentrica internazionale, effettuata su una casistica molto ampia di pazienti con disturbi affettivi, sono emerse differenze significative tra OLZ e aloperidolo, soprattutto per quanto riguarda la comparsa di EPS (Tollefson e coll., 1998). Distonie, sintomi parkinsoniani, acatisia, ed altri disturbi come miocloni erano significativamente meno frequenti nei pazienti trattati con OLZ (19%) che in quelli che avevano assunto aloperidolo (45.2%), i quali richiedevano più frequentemente trattamenti aggiuntivi con farmaci anticolinergici. Solamente l'aumento di peso e la secchezza delle fauci erano più comuni nei pazienti trattati con OLZ, che in quelli che avevano assunto aloperidolo.

La relativa mancanza di EPS nell'impiego acuto di OLZ risulta anche dal confronto con altri

Tabella 3. Sommario degli effetti collaterali emersi dal confronto tra Olanzapina, Placebo ed altri comparatori attivi (differenze statisticamente significative).

Confronto	Più frequenti con Olanzapina	Più frequenti con comparatore
Placebo	Sonnolenza, bocca secca, vertigini, astenia	
Valproato	Sonnolenza, aumento di peso, aumento di appetito, tremori, disturbi del linguaggio, rinite, edema della lingua, bocca secca	Nausea
Aloperidolo	Sonnolenza, bocca secca, aumento di appetito, aumento di peso, astenia	Acatisia, ipertonia, tremori, sindrome extrapiramidale, distonia, ipocinesia, aumento della salivazione, discinesie, discinesie tardive
Terapia aggiuntiva con stabilizzanti dell'umore	Sonnolenza, bocca secca, aumento di appetito, aumento di peso, tremore, disturbi del linguaggio	



antipsicotici tipici. Conley e coll. (1998) hanno confrontato gli effetti collaterali su 84 pazienti schizofrenici resistenti al trattamento, trattati con 25mg/die di OLZ vs 1200 mg/die di clorpromazina; i due composti presentavano un'efficacia simile, ma i pazienti trattati con OLZ manifestavano minori effetti collaterali motori e cardiovascolari. I pazienti trattati con clorpromazina riportavano maggiormente secchezza delle fauci, cali pressori, andatura malferma ed effetti extrapiramidali rispetto a quelli trattati con OLZ.

La scarsa propensione di OLZ nell'indurre EPS e sintomi depressivi, anche rispetto ad altri APA come il risperidone, sono caratteristiche particolarmente utili nel trattamento di pazienti con disturbi dell'umore. Questi ultimi, infatti, sono maggiormente vulnerabili agli EPS e tendono a mostrare discinesie tardive precocemente rispetto ai pazienti schizofrenici (Kane e coll., 1982, Nasrallah e coll., 1988). Inoltre, l'uso di antipsicotici tipici può avere un impatto negativo sul decorso complessivo della malattia bipolare, a causa dell'induzione di appiattimento affettivo, ritiro sociale e depressione (Kukopulos e coll., 1980; McKeon e coll., 1992). Nella pratica clinica, gli antipsicotici tipici sono considerati più antimaniacali che antidepressivi o stabilizzanti dell'umore e sembrano essere meno efficaci del litio e, probabilmente, degli altri stabilizzanti nella profilassi delle ricorrenze e nella prevenzione delle ricadute soprattutto depressive. In una meta-analisi degli studi in doppio cieco l'89% dei pazienti trattati con litio non presentava ricadute, contro il 54% di quelli trattati con antipsicotici tipici (Goodwin e Zis, 1979).

Tra gli APA, al pari della clozapina, l'OLZ sembra associarsi in misura rilevante ad aumenti ponderali significativi, soprattutto nei trattamenti a lungo termine. In uno studio recente di confronto tra OLZ e risperidone su 377 pazienti trattati per 8 settimane è stato evidenziato un incremento ponderale significativamente maggiore con l'OLZ. (rispettivamente 3.9 kg vs 2.0 kg); quando l'aumento ponderale era valutato separatamente nei pazienti con disturbo bipolare, l'incremento medio era di 10.7 kg per i pa-

zienti trattati con OLZ vs 1.7 kg dei pazienti trattati con risperidone (Sachs e coll., 1998). Nello studio di confronto con valproato su 251 pazienti bipolari, della durata di 47 settimane, l'aumento ponderale medio all'ultima osservazione era di 3.4 kg con OLZ e di 1.7 kg con valproato ( $p=.04$ )

Al pari di altri APA ed APT diversi casi di comparsa od esacerbazione di ipertrigliceridemia (Sheitman e coll., 1999; Meyer e coll., 2001) e di diabete sono stati associati all'impiego di OLZ (Selva e coll., 2001; Melkersson e coll., 2000; Bonanno e coll., 2001): anche se in una rassegna della letteratura (Muench e coll., 2001) sono stati riportati 30 casi che avevano sviluppato o esacerbato diabete dopo avere iniziato terapia con clozapina e quetiapina, oltre che con OLZ; 20 di questi sviluppavano chetoacidosi.

Fattori di rischio per lo sviluppo di iperglicemia sarebbero il sesso maschile, l'età intorno ai 40 anni ed il non essere caucasici (Myr e coll., 2001). In considerazione di queste osservazioni, nei pazienti in terapia con OLZ che hanno una storia familiare di diabete, obesità, tabagismo o ipertensione, occorre monitorare la glicemia ed i livelli plasmatici dei trigliceridi.

## **OLANZAPINA NELLE DIVERSE FASI DEI DISTURBI DELL'UMORE: IMPIEGO CLINICO**

### **Ipomania/Mania**

I Sali di litio ed il Valproato sono ritenuti trattamenti di prima scelta in tutte le fasce di età, sia al primo episodio di malattia che in quelli successivi. Tuttavia, la latenza di azione di tali farmaci è tale da rendere necessario, molto spesso, l'utilizzo combinato di neurolettici ed eventualmente BDZ, preferibilmente a lunga emivita e ad alta potenza, sia per migliorare il sonno che per ridurre l'agitazione. L'ipomania e le forme maniacali attenuate possono rispondere al solo stabilizzante dell'umore in associazione o meno con BDZ. Nella pratica clinica, queste forme sono piuttosto rare perché i pazienti difficilmente ricercano l'aiuto del medico e spesso sono inquadrate come patologiche a posteriori.

Le forme maniacali più gravi con grave agi-

Tabella 4. Opzioni terapeutiche nelle diverse fasi del disturbo bipolare

	Mania	Depressione	Aggressività Impulsività	Psicosi	Stati Misti	Rapidi Cicli	Profi- lassi
Sali di Litio	++	++	+	-	+	+	+++
Valproato	+++	+	++	-	++	++	++
Carbamazepina	+++	+	++	-	++	++	++
Oxcarbamazepina	++	+	+	-	++	++	+
Gabapentin	+/-	+	+	-	+	-	-
Lamotrigina	+	++	+	-	+	++	+
Topiramato	+	-	++	-	+	+	-
Olanzapina	+++	+	++	+++	++	+	++
Efficacia: +++ elevata, ++ buona, + possibile, +/- dubbia, - assente							

tazione e sintomi psicotici richiedono spesso, seppure per periodi limitati, l'associazione di stabilizzanti o l'impiego di antipsicotici (Tabella 4). In questi casi OLZ viene indicata come farmaco di scelta sia per la sua efficacia dimostrata, che per la sua maneggevolezza e per la scarsità di effetti collaterali di rilievo nell'impiego in acuto (American Psychiatric Association, 2002). In particolare EPS, neurodistonie ed acatisia si verificano molto raramente, non sono segnalate anomalie della conduzione atrio-ventricolare di rilievo clinico, né allungamenti del tratto QT dell'elettrocardiogramma. Il farmaco può essere titolato rapidamente ed associato con tutti gli stabilizzanti di impiego comune. Le dosi riportate come efficaci negli studi controllati verso placebo sono comprese tra 10 e 20 mg/die (Thoen e coll., 1999; 2000). Si possono tuttavia raggiungere 30 mg/die mantenendo una sicurezza accettabile ed una buona tollerabilità.

Le proprietà antimaniacali e la sicurezza di OLZ sono riportate in tutte le fasce di età, ed il farmaco sembra ben tollerato sia nell'anziano (Thoen e coll., 2002) che in età evolutiva (Frazier e coll., 2001). Infine, nel consentire un miglioramento rapido della sintomatologia espansiva

il farmaco non sembra precipitare depressione post-episodica, come spesso si verifica con gli APT. Questo fenomeno è di particolare importanza soprattutto nei pazienti ospedalizzati che vengono dimessi al termine di una fase espansiva. La possibile comparsa di gravi episodi depressivi rappresenta in questi casi un grave fattore di rischio per l'instaurarsi di condotte suicide.

### Stati Misti

Gli stati misti sono particolarmente frequenti nei pazienti bipolari ospedalizzati. Sono più comuni nelle donne, tendono a presentare spesso sintomi psicotici e ad evolvere verso la cronicità. In queste forme gli antiepilettici sono risultati più efficaci dei sali di litio e spesso è necessaria la combinazione di più stabilizzanti dell'umore. Per la grande instabilità della sintomatologia affettiva e per la frequente presenza di deliri, allucinazioni, disturbi dello stato di coscienza, queste forme richiedono spesso, sia in acuto, che a lungo termine, trattamenti aggiuntivi con antipsicotici. Alcuni di questi pazienti possono, inoltre, presentare aggressività marcata, disforia ed ostilità, ed anche in queste forme esistono alcune indicazioni per l'impiego di APA, in particolare quando sono presenti comportamenti suicide.

dari.

L'uso aggiuntivo di antipsicotici deve essere effettuato con cautela, in quanto può precipitare stati depressivi ad elevato rischio di suicidio. In questo senso sono da preferire gli APA che hanno una minore potenzialità depressogena. L'azione favorevole di OLZ su entrambe le componenti maniacale e depressiva rende questo composto particolarmente adatto all'impiego negli stati misti, anche quando la componente depressiva è particolarmente evidente (depressione agitata). Inoltre OLZ risulta particolarmente sicura se impiegata in associazione con stabilizzanti, altri antipsicotici, antidepressivi, combinazioni che spesso si rendono necessarie per il controllo dei molteplici aspetti sintomatologici degli stati misti.

#### Profilassi a lungo termine

Non esistono dati sufficienti per indicare l'impiego di APA nella profilassi a lungo termine del disturbo bipolare. E' tuttavia verosimile che alcuni di questi composti possano essere utilizzati a questo scopo, soprattutto nei pazienti bipolari che già assumono cronicamente antipsicotici tipici. Le osservazioni disponibili sembrano riportare buoni risultati con OLZ nelle forme resistenti agli stabilizzanti. Soprattutto, l'impiego

aggiuntivo del farmaco ai sali di litio o al valproato sembra quantomeno allungare le fasi di remissione e ritardare la comparsa di ricadute, ed anche quando utilizzato in monoterapia, sembra consentire remissioni più rapide rispetto al valproato. Il farmaco risulta ben tollerato anche nell'impiego a lungo termine, soprattutto per quanto riguarda la comparsa di EPS e fenomeni discinetici tardivi, solo l'aumento ponderale, così come la possibile induzione di iperglicemia ed dislipidemie, possono diventare fattori limitanti la terapia.

#### CONCLUSIONI

L'esperienza clinica degli ultimi due decenni indica che circa il 40% dei pazienti bipolari nella fase maniacale acuta e circa il 70% di quelli in fase mista o nelle forme a cicli rapidi è resistente al litio. Inoltre un numero considerevole di pazienti bipolari non sopporta gli effetti collaterali degli stabilizzanti classici. L'introduzione degli anticonvulsivanti di nuova generazione ha rappresentato un notevole passo in avanti, non solo nel trattamento della mania classica, ma soprattutto in quello dei rapidi ciclici e nelle forme miste, nelle quali il litio è meno efficace. A dispetto di questi nuovi composti, alcuni pazienti bipolari rimangono comunque resistenti al trat-

Tabella 5. Riepilogo delle caratteristiche del farmaco

Olanzapina nei disturbi dell'umore	
•	Efficace nel trattamento della mania acuta anche in monoterapia
•	Può essere titolata rapidamente (presto disponibile la formulazione i.m.)
•	Ben tollerata in associazione a stabilizzanti dell'umore (litio, antiepilettici)
•	Non sembra indurre sintomi depressivi
•	Diverse osservazioni relative alla efficacia e sicurezza di impiego nei bambini, negli anziani, e nel trattamento di forme refrattarie
•	Possibile efficacia come potenziamento degli antidepressivi nella depressione psicotica e in forme non psicotiche resistenti
•	Possibile efficacia profilattica in monoterapia (stabilizzante)
•	Aumento di peso maggiore che nella schizofrenia (iperlipidemia?, iperglicemia?)

tamento con stabilizzanti dell'umore, anche in combinazione, e richiedono l'associazione con antipsicotici. L'impiego di questi composti, in particolare quello degli antipsicotici tipici, è tuttavia gravato da numerosi effetti collaterali, i quali, specialmente nei trattamenti a lungo termine, ne limitano fortemente la sicurezza di impiego e ne riducono notevolmente il rapporto costi-benefici. I pazienti con disturbi dell'umore sono più sensibili degli schizofrenici agli effetti collaterali di tipo extrapiramidale e gli antipsicotici atipici possono risultare utili, sia per il profilo favorevole di effetti collaterali, sia per l'effetto positivo sul funzionamento globale.

Dalla rassegna della letteratura internazionale emerge una notevole messe di dati a favore dell'impiego di questi composti nella mania acuta, psicotica e non, in particolare per quanto riguarda l'olanzapina (Tabella 5). Minori sono le informazioni riguardanti l'impiego degli antipsicotici atipici ed il loro ruolo nel trattamento della depressione bipolare e degli stati misti, nonché nella prevenzione delle ricadute e delle ricorrenze degli episodi affettivi.

Tra gli antipsicotici atipici l'olanzapina è senz'altro il composto più studiato nel trattamento dei disturbi dell'umore. Il farmaco appare particolarmente indicato per il trattamento acuto di mania e stati misti, sia in monoterapia che in associazione agli stabilizzanti dell'umore più impiegati come sali di litio e Valproato. Inoltre, nei pazienti che non riescono ad ottenere una stabilizzazione adeguata, l'impiego aggiuntivo di olanzapina a lungo termine sembra favorire periodi di remissione prolungati e minori percentuali di ricaduta.

In conclusione, il ruolo che i nuovi antipsicotici possono svolgere nel trattamento primario o aggiuntivo del Disturbo Bipolare non è stato ancora completamente esplorato; tuttavia, se le osservazioni preliminari verranno confermate da altri studi controllati, essi potranno assumere un ruolo importante nel trattamento di tali forme morbose, soprattutto nei casi più gravi caratterizzati da manifestazioni psicotiche e refrattarietà ai trattamenti tradizionali.

## BIBLIOGRAFIA

- American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with Bipolar Disorder (Revision); Supplement to the Am J Psychiatry 2002; 159: 1-50
- Backer R, Ames D, Umbricht D, Chengappa KNR, Schooler NR. Olanzapine's impact on depressive and obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia. *Psychopharmacol Bull* 1995; 31:549-52
- Baker RW, Goldberg JF, Tohen M, Milton DR, Stauffer VL, Schuh LM. The impact of response to previous mood stabilizer therapy on response to olanzapine versus placebo for acute mania. *Bipolar Disord* 2002; 4(1):43-9
- Baker RW, Thoen MF, Altshuler LL, Zarate CN, Suppes T, Ketter TA, Risser RC. Olanzapine vs divalproex sodium for mania: a 47-week study. *Proceedings Summary of the 21th Annual Meeting of the American Psychiatric Association, Philadelphia, May 18-23, 2002, pag.15.*
- Beasley CM Jr, Sanger T, Satterlee W, Tollefson G, Tran P, Hamilton S. Olanzapine versus placebo: results of a double-blind, fixed-dose olanzapine trial. *Psychopharmacology (Berl)* 1996; 124: 159-167
- Beasley CM Jr, Hamilton Sh, Crawford AM, Dellva MA, Tollefson GD, Tran PV, Blin O, Beuzen JN. Olanzapine versus haloperidol: acute phase results of international double-blind olanzapine trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 1997; 7:125-137
- Berk M, Ichim L, Brook S. Olanzapine compared to lithium in mania: a double-blind randomized controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol* 1999; 14(6):339-43
- Bonanno DG, Davydov L, Botts SR. Olanzapine-induced diabetes mellitus. *Ann Pharmacother* 2001; 35 (5): 563-565
- Chang KD, Ketter TA. Mood stabilizer augmentation with olanzapine in acutely manic children. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2000; 10(1):45-9
- Conley RR, Tamminga CA, Bartko JJ, Richardson E, Peske M, Linge J, Hegerty J, Love R, Gounaris C. Olanzapine compared with chlorpromazine in treatment-resistant schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1998; 155:914-920
- Frazier JA, Biederman J, Tohen M, Feldman PD, Jacobs TG, Toma V, Rater MA, Tarazi RA, Kim GS, Garfield SB, Sohma M, Gonzalez-Heydrich J, Risser RC, Nowlin ZM. A prospective open-label treatment trial of olanzapine monotherapy in children and adolescents with bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2001; 11(3):239-50
- Goodwin FK, Zis AP. Lithium in the treatment of mania: comparison with neuroleptics. *Arch Gen Psychiatry* 1979; 36:840-844
- Gonzalez-Pinto A, Lalaguna B, Mosquera F, Perez de

- Heredia JL, Gutierrez M, Ezcurra J, Gilaberte I, Tohen M. Use of olanzapine in dysphoric mania. *J Affect Disord* 2001; 66(2-3):247-53
- Kane JM, Smith JM. Tardive dyskinesia: prevalence and risk factors. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39:473-481
  - Koukopoulos A, Reginaldi D, Laddomada P et al. Course of manic-depressive cycle and changes caused by treatment. *Pharmacopsychiatry* 1980; 13:156-167
  - McElroy SL, Keck PE, Pope HG, Hudson JI, Faedda GL, Swann AC. Clinical and Research Implications of the Diagnosis of Dysphoric or Mixed Mania or Hypomania. *Am J Psychiatry*, 1992; 149:1633-44
  - Mc Elroy SL, Frye M, Denicoff K, Altshuler L, Nolen W, Kupka R, Suppes T, Keck PE Jr, Leverich GS, Kmetz GF, Post MR. Olanzapine in treatment-resistant bipolar disorder. *J Affect Disord* 1998; 49:119-122
  - McKeon P, Manley P, Swanwick G. Manic-depressive illness, II: treatment outcome in bipolar disorder subtypes. *J Psychol Med* 1992; 9:9-12
  - Meehan K, Zhang F, David S, Tohen M, Janicak P, Small J, Koch M, Rizk R, Walker D, Tran P, Breier A. A double-blind, randomized comparison of the efficacy and safety of intramuscular injections of olanzapine, lorazepam, or placebo in treating acutely agitated patients diagnosed with bipolar mania. *J Clin Psychopharmacol.* 2001; 21(4):389-97
  - Melkersson KI, Hulting AL, Brismar KE. Elevated levels of insulin, leptin, and blood lipids in olanzapine-treated patients with schizophrenia or related psychoses. *J Clin Psychiatry.* 2000; 61(10):742-9.
  - Meyer JM. Novel antipsychotics and severe hyperlipidemia. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21(4):369-374
  - Muench J, Carey M. Diabetes mellitus associated with atypical antipsychotic medication: new case report and review of the literature. *J Am Board Fam Pract* 2001; 14: 278-282
  - Myr S, Taylor TD. Atypical antipsychotics and hyperglycaemia. *Int Clin Psychopharmacol* 2001; 16(2):63-73
  - Narendran R, Young CM, Valenti AM, Pristach CA, Pato MT, Grace JJ. Olanzapine therapy in treatment-resistant psychotic mood disorders: a long-term follow-up study. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(7):509-16
  - Nasrallah HA, Churchill CM, Hamdan-Allan GA. Higher frequency of neuroleptic -induced dystonia in mania than in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1988; 145:1455-1466
  - Sachs GS, Guille C, Demopoulos C. Atypical antipsychotics: use in bipolar disorder clinic Presented at the 21st Collegium Neuropsychopharmacologicum Conference; July 11, 1998; Glasgow, UK
  - Sanger TM, Grundy SL, Gibson PJ, Namjoshi MA, Greaney MG, Tohen MF. Long-term olanzapine therapy in the treatment of bipolar I disorder: an open-label continuation phase study. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(4):273-81
  - Selva KA, Scott SM. Diabetic ketoacidosis associated with olanzapine in an adolescent patient. *J Pediatr* 2001; 138(6):936-938
  - Sernyak MJ, Godleski LS, Griffin RA, Mazure CM, Woods SW. Chronic neuroleptic exposure in bipolar outpatients. *J Clin Psychiatry* 1997; 58:193-195
  - Sharma V, Pistor L. Treatment of bipolar mixed state with olanzapine. *J Psychiatry Neurosci* 1999; 24(1):40-4
  - Sheitman BB, Bird PM, Binz W. Olanzapine-induced elevation of plasma triglyceride (letter). *Am J Psychiatry* 1999; 156:1471-1472
  - Tohen M, Sanger T, Tollefson GD, McElroy SL. Olanzapine vs. Haloperidol in the treatment of schizo-affective bipolar patients. 1997 Annual Meeting of American Psychiatric Association, May 17-22 San Diego, California
  - 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. Olanzapine versus placebo in the treatment of acute mania. Olanzapine HGEH Study Group. *Am J Psychiatry* 1999; 156(5):702-9
  - Tohen M, Jacobs TG, Grundy SL, McElroy SL, Banov MC, Janicak PG, Sanger T, Risser R, Zhang F, Toma V, Francis J, Tollefson GD, Breier A. Efficacy of olanzapine in acute bipolar mania: a double-blind, placebo-controlled study. The Olanzapine HGGW Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57(9):841-9
  - Tohen M, Zhang F, Keck PE, Feldman PD, Risser RC, Tran PV, Breier A. Olanzapine versus haloperidol in schizo-affective disorder, bipolar type. *J Affect Disord* 2001; 67(1-3):133-40
  - Tohen M, Baker RW, Altshuler LL, Zarate CA, Suppes T, Ketter TA, Milton DR, Risser R, Gilmore JA, Breier A, Tollefson GA. Olanzapine versus divalproex in the treatment of acute mania. *Am J Psychiatry* 2002; 159(6):1011-7
  - Tohen M, Chengappa KN, Suppes T, Zarate CA Jr, Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS, Kupfer DJ, Baker RW, Risser RC, Keeter EL, Feldman PD, Tollefson GD, Breier A. Efficacy of olanzapine in combination with valproate or lithium in the treatment of mania in patients partially nonresponsive to valproate or lithium monotherapy. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59(1):62-9
  - Tohen MF, Chengappa KN, Suppes T, Baker RW, Risser RC, Evans AR, Calabrese JR. Olanzapine combined with lithium or valproate for relapse prevention of bipolar disorder: a 18 months study. Proceedings Summary of the 21th Annual Meeting of the American Psychiatric Association, Philadelphia, May 18-23, 2002, pag. 14.
  - Tollefson GD, Beasley CM, Tran PV, Steet JS. Olan-

## Aggiornamenti in Psichiatria

- zapine vs. Haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizo-affective and schizophreniform disorders: results of an international collaboration *AM J Psychiatry* 1997; 154:457-465
- Verdoux H, Gonzales B, Takei N, Bourgeois M. A survey of prescribing practice of antipsychotic maintenance treatment for manic-depressive outpatients. *J Affect Disord* 1996; 38:81-87
  - Vieta E, Reinares M, Corbella B, Benabarre A, Gilaberte I, Colom F, Martinez-Aran A, Gasto C, Tohen M. Olanzapine as long-term adjunctive therapy in treatment-resistant bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21(5):469-73
  - Zajecka J, Weisler R, Sommerville KW. Divalproex sodium vs olanzapine for the treatment of mania in bipolar disorder. Proceedings of the 39th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology. Nashville, Tenn., ACNP 2000, pag. 257.
  - Zarate CA Jr, Narendran R, Tohen M, Greaney JJ, Berman A, Pike S, Madrid A. Clinical predictors of acute response with olanzapine in psychotic mood disorders. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 24-28
  - Zarate CA Jr, Tohen M. Antipsychotic drug treatment in first-episode mania: a 6-months longitudinal study. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 33-38

*A ruined house on the beach, Taranto, Italy, 1976*

