

La Quetiapina nel trattamento della Depressione Bipolare

Quetiapine in the treatment of Bipolar Depression

V. CAMILLERI
M. MAURI

Dipartimento di Psichiatria,
Neurobiologia, Farmacologia e
Biotecnologie, Clinica Psichiatrica,
Università di Pisa

Key words

Quetiapine • Bipolar depression

Correspondence: Prof. M. Mauri,
Dipartimento di Psichiatria, Neuro-
biologia, Farmacologia e Biotecno-
logie, Clinica Psichiatria, Università
di Pisa, via Roma 67, 56100 Pisa
E-mail: mmauri@psico.med.unipi.it

Summary

Objective

Depressive episodes in bipolar I and II disorders are an important source of morbidity and mortality. The objective of this review is to critically evaluate literature findings on the treatment of depressive episodes in patients with bipolar I and II disorders with atypical antipsychotics.

Methods

Here we report a critical review of studies providing evidence for the treatment of bipolar I or II depressive episodes with atypical antipsychotic. Atypical antipsychotics are currently used for the acute treatment of manic episodes, and also for the prophylaxis of relapses and recurrences. More recently, some evidence seems to support the theory that atypical antipsychotics could be used also for the treatment of depressive episodes, in patients with bipolar disorder. This critical review is mainly focused on treatment with Quetiapine.

Results

Bipolar depression differs from unipolar depression in several features, including earlier age at onset, a more even sex distribution, higher frequency in episodes, increased likelihood of psychotic symptoms, and a greater risk of suicide. Although multiple agents including several atypical antipsychotics, have demonstrated efficacy in the treatment of the manic phase of bipolar I disorder the acute treatment of bipolar depression has not been studied as thoroughly. Preliminary evidence for the efficacy of Quetiapine in the treatment of depressive symptoms in a variety of psychotic and mood disorders has been reported in several randomized or open-label studies. Based on the need for new treatment options for bipolar depression, the effectiveness of atypical antipsychotics in acute mania and the emerging evidence for their use in bipolar depression, Calabrese et al. (2005) performed a large, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of Quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. Five-hundred and forty-two outpatients with bipolar I (N = 360) or II (N = 182) disorder experiencing a major depressive episode (DSM-IV) were randomly assigned to 8 weeks of Quetiapine (600 or 300 mg/day) or placebo.

Conclusions

Currently, Olanzapine is the most studied atypical agent in bipolar disorder, and it has proved to be efficacious in the prevention of manic and depressive episodes for up to 1 year after a manic episode. Olanzapine-fluoxetine combination therapy is also efficacious in the treatment of acute bipolar I depression. Quetiapine is efficacious in the treatment of acute bipolar mania, both as monotherapy and in combination with other mood stabilizers.

Introduzione

La prevalenza della depressione bipolare è aumentata significativamente negli ultimi anni¹. La Depressione Bipolare è frequente soprattutto nel sesso femminile e si manifesta con fasi depressive che assumono frequentemente caratteristiche di cronicità e di resistenza al trattamento farmacologico. Oltre a rappresentare

un'importante causa di morbidità e di mortalità, gli episodi depressivi nel disturbo bipolare I e II interferiscono notevolmente con la qualità della vita e con l'adattamento socio-lavorativo e familiare del paziente. Ciò avviene sia a causa delle loro peculiari caratteristiche cliniche (età di esordio precoce, maggiore probabilità di manifestazioni psicotiche, alto rischio suicidario), sia a causa della loro elevata frequenza. Nella storia na-

turale della malattia i pazienti con disturbo bipolare I sperimentano sintomi depressivi per un arco temporale circa tre volte maggiore rispetto a quello trascorso con sintomi maniacali; inoltre il tempo di guarigione appare significativamente più lungo per gli episodi depressivi rispetto agli episodi maniacali ed ipo-maniacali²⁻⁵. I pazienti con disturbo bipolare II trascorrono un tempo circa 40 volte maggiore in fase depressiva rispetto a quello trascorso in fase ipomaniacale⁶. La depressione bipolare si associa con alti tassi di compromissione del funzionamento e con un aumento del rischio di suicidio, che ha una frequenza che varia dal 10 al 20% in questi pazienti^{7,8}.

Nonostante numerosi farmaci, compresi vari antipsicotici, abbiano mostrato di essere efficaci nel trattamento della fase maniacale del disturbo bipolare I⁹, il trattamento in fase acuta della depressione bipolare I è ancora poco studiato¹⁰.

Il Litio e la Lamotrigina sono raccomandati come trattamento iniziale per la depressione bipolare I acuta^{11,12}. Tuttavia la risposta al Litio è spesso incompleta in una consistente percentuale di pazienti¹³ e l'efficacia della Lamotrigina nel trattamento della depressione bipolare è stata dimostrata solo in un trial placebo-controllato¹⁴. Più recentemente l'Olanzapina si è dimostrata superiore al placebo nel trattamento della depressione bipolare come monoterapia, secondo i dati di un trial della durata di 8 settimane¹⁵. Dosi fisse di Olanzapina in combinazione con Fluoxetina sono state somministrate a piccoli gruppi di pazienti in questi studi e si è riscontrato che questo tipo di associazione è superiore al placebo ed all'Olanzapina in monoterapia.

La Quetiapina si è mostrata efficace nel trattamento della mania bipolare acuta, sia come monoterapia, sia in combinazione con altri stabilizzanti dell'umore^{16,17}. In numerosi studi randomizzati ed *open-label* sono state ottenute evidenze preliminari sull'efficacia della Quetiapina nel trattamento di sintomi depressivi in una varietà di disturbi dello spettro psicotico e dell'umore, fra cui il disturbo bipolare, il disturbo bipolare rapido ciclico e la mania negli adolescenti¹⁹⁻²⁵.

Stabilizzazione dell'umore nel trattamento del disturbo bipolare: focus sulla Quetiapina

L'utilizzo di almeno uno stabilizzante dell'umore è comune nella pratica clinica nel trattamento del disturbo bipolare; la maggior parte delle linee guida raccomandano l'utilizzo di almeno un agente stabilizzante del tono dell'umore, in ogni fase del disturbo²⁶⁻³⁰. Nonostante la stabilizzazione dell'umore sia un concetto basilare nella gestione del disturbo bipolare, manca una chiara ed univoca definizione di agente stabilizzante dell'umore, tanto che questo termine viene frequentemente utilizzato in letteratura

con significati diversi³¹⁻³⁶. Nella pratica clinica, lo stabilizzante dell'umore viene descritto come un agente che mostri efficacia nel trattamento di almeno una delle tre fasi del disturbo (mania, depressione bipolare, mantenimento nel lungo termine), senza peggiorare le altre³¹. Definizioni più precise e complete aggiungono importanti criteri di stabilizzazione quali un'efficacia comparabile sulla mania e sulla depressione, così come nella prevenzione di episodi futuri; un'azione rapida tale da garantire l'efficacia nel trattamento delle fasi acute e un'azione profilattica nel lungo termine, senza peggiorare o causare sintomi affettivi emergenti durante il trattamento. In definitiva, uno stabilizzante dell'umore dovrebbe essere efficace su un ampio *range* di manifestazioni psicopatologiche affettive, psicotiche, cognitive e comportamentali ed essere ben tollerato entro un ampio *range* di dosaggi, dalla fase acuta a quella di mantenimento. Gli Antipsicotici Atipici (Clozapina, Olanzapina, Risperidone, Quetiapina, Ziprasidone) antagonizzano i siti recettoriali sia della Dopamina, sia della Serotonina 5HT-2. Dato che il blocco dei recettori dopaminergici è stato associato all'azione antimaniacale, mentre l'antagonismo sui 5HT2 è stato associato all'azione antidepressiva, è stato ipotizzato che gli antipsicotici atipici possano essere efficaci nel trattamento e nella prevenzione della mania e della depressione bipolare ed avere dunque proprietà stabilizzanti dell'umore in ogni fase del trattamento³⁷. Rispetto agli stabilizzanti dell'umore tradizionali, inoltre, gli antipsicotici atipici potrebbero rappresentare una alternativa terapeutica vantaggiosa, fornendo la possibilità di utilizzare un unico farmaco per ogni fase del disturbo, dalla fase depressiva acuta, alla fase maniacale acuta, alla terapia di mantenimento per la prevenzione delle ricadute, aumentando notevolmente la *compliance* dei pazienti. Sulla base di tale ipotesi sono state acquisite robuste evidenze sull'efficacia degli antipsicotici atipici nel trattamento della mania, mentre ad oggi sono stati condotti pochi studi controllati sulla loro efficacia nel trattamento della depressione bipolare. In studi randomizzati vs. placebo l'Olanzapina, il Risperidone, la Quetiapina, lo Ziprasidone e l'Aripiprazolo hanno mostrato di essere efficaci nel trattamento della mania bipolare acuta³⁸⁻⁴⁵. Gli antipsicotici atipici si sono mostrati in generale ugualmente o maggiormente efficaci rispetto al Litio ed al Valproato nel trattamento della mania bipolare acuta⁴⁶. L'aggiunta di antipsicotici atipici al Litio o al Valproato si è mostrata più efficace della monoterapia con Litio o Valproato⁴⁷⁻⁵⁰; gli antipsicotici atipici, inoltre, sia come monoterapia, sia in associazione con altri stabilizzanti dell'umore, sono generalmente preferiti agli antipsicotici tipici per la loro equivalente efficacia, associata ad un miglior profilo di sicurezza e tollerabilità²⁶⁻³⁰. Come abbiamo anticipato, esistono solo evidenze preliminari sull'utilità degli antipsicotici atipici nella depressione bipo-

lare. Ad oggi, l'Olanzapina è probabilmente l'agente atipico più studiato nel disturbo bipolare, ed è stato dimostrato essere efficace nella prevenzione degli episodi maniacali e depressivi per un periodo superiore ad un anno dopo un episodio maniacale. L'associazione Olanzapina-Fluoxetina si è mostrata efficace nel trattamento della depressione bipolare acuta^{51 52}. La Quetiapina è un antagonista con affinità per i siti recettoriali di vari neurotrasmettitori, fra cui la Serotonina, la Dopamina, l'Istamina e la Noradrenalina. Il suo meccanismo d'azione sembra correlato alla maggiore affinità per i recettori 5HT-2 rispetto a quella per i D-2. Contrariamente agli antipsicotici tipici e ad alcuni atipici, la rapida dissociazione della Quetiapina dai recettori D-2 promuoverebbe il ripristino dei normali livelli di dopamina a livello dei neuroni extrapiramidali e tuberoinfundibulari. Tali proprietà spiegherebbero l'elevata tollerabilità di questo farmaco^{53 54}. Il trattamento con Quetiapina non si associa all'elevazione dei livelli sierici di prolattina ed agli altri eventi avversi riportati per il trattamento con Risperidone^{54 55}. I sintomi extrapiramidali e la discinesia tardiva non sono associati al trattamento con Quetiapina nel breve e nel medio termine ed i dati disponibili non suggeriscono tale tendenza nel lungo termine, quale che sia il dosaggio. L'affinità particolarmente bassa per i recettori D-2 è in grado di spiegare come la Quetiapina, a differenza di alcuni antipsicotici atipici, non si associ a sintomi extrapiramidali o ad iperprolattinemia, lungo il suo ampio range terapeutico, anche ad elevati dosaggi (maggiori agli 800 mg/die)^{53 54}.

Quetiapina in monoterapia ed in associazione nella mania bipolare

L'efficacia della Quetiapina nel trattamento della mania bipolare è stata dimostrata in due studi randomizzati placebo-controllo con Quetiapina in monoterapia. Pazienti con disturbo bipolare I in fase maniacale sono stati randomizzati al trattamento con Quetiapina (fino a 800 mg/die; n = 208) o placebo (n = 195)⁴⁵. Altri due gruppi di pazienti hanno ricevuto Litio (0,6-1,4 mEq/l; n = 98) o Aloperidolo (2-8 mg/die; n = 98). In un'analisi combinata di questi due studi dal disegno simile, la Quetiapina è risultata significativamente efficace nel migliorare i sintomi maniacali, a partire dal primo *assessment* (al quarto giorno) e fino alla fine dello studio (al giorno 84). Il miglioramento di questi sintomi, che si è mantenuto durante l'intero periodo di follow-up di tre mesi, è risultato maggiore nel gruppo trattato con Quetiapina rispetto a quello che ha ricevuto il placebo, con una differenza clinicamente e statisticamente significativa al giorno 84, in tutti gli *end-points* di efficacia, compresi i tassi di risposta e di remissione, definiti a priori in base al punteggio

della *Young Mania Rating Scale* (YMRS)⁵⁶ ed in base al miglioramento clinico di sintomi quali l'agitazione e l'aggressività. Questi dati suggeriscono la rapidità d'azione della Quetiapina nella mania acuta e l'azione stabilizzante nel lungo termine, per un periodo superiore ai tre mesi. Il dosaggio medio di Quetiapina all'ultima settimana dello studio è stato di circa 600 mg/die nei pazienti che hanno raggiunto un miglioramento di almeno il 50% del punteggio della YMRS. Il Litio e l'Aloperidolo hanno mostrato un'efficacia simile a quella della Quetiapina, ma con una tollerabilità molto minore.

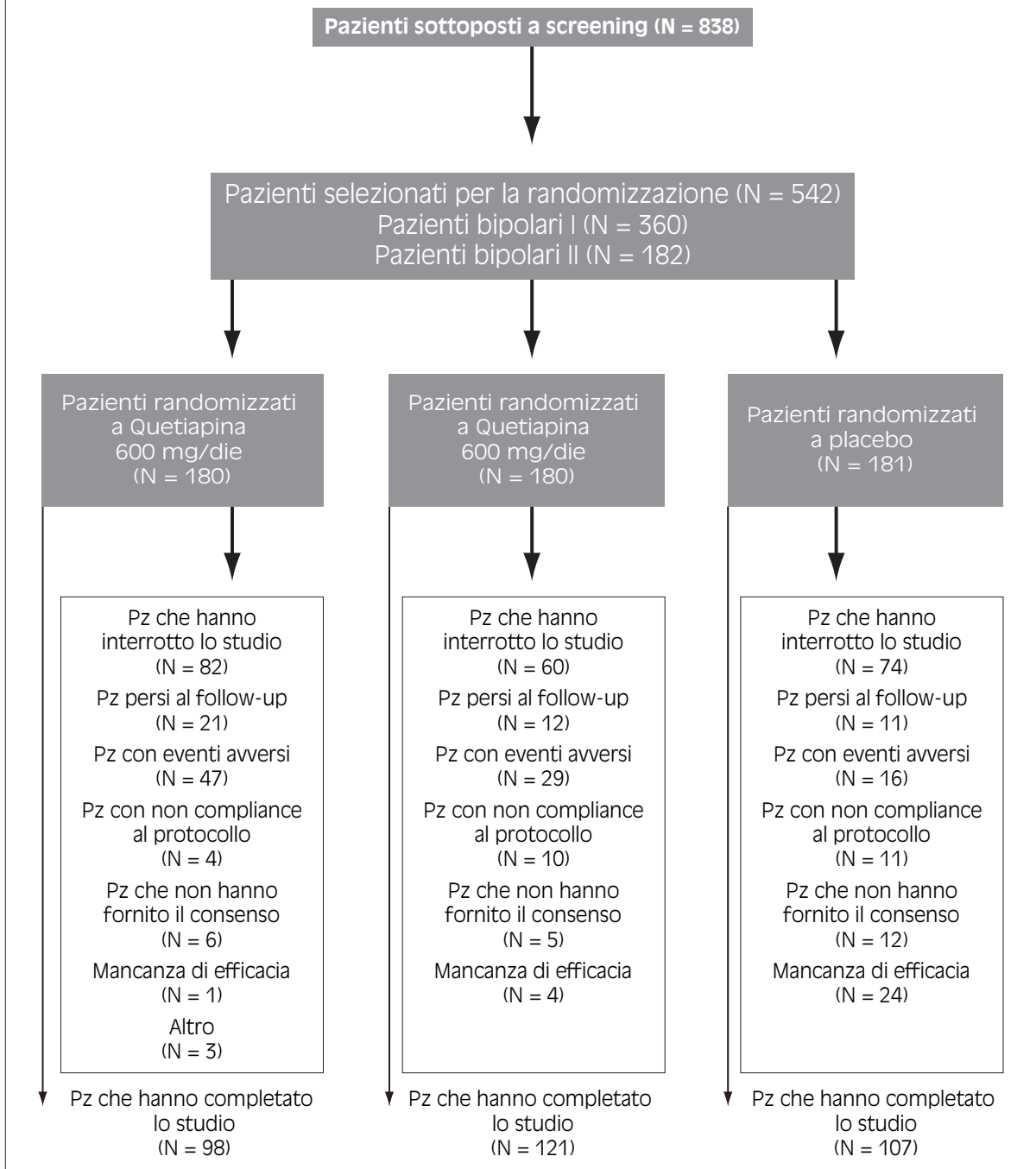
Un ampio studio multicentrico⁵⁰ ha dimostrato la maggiore efficacia di Quetiapina in combinazione con Litio e Valproato rispetto al Litio o al Valproato in monoterapia nella mania bipolare acuta. Sono stati valutati 191 pazienti randomizzati a Quetiapina (fino a 800 mg/die) o placebo, in associazione con Litio o Valproato (0,7-1,0 mEq/l e 50-100 µg/ml, rispettivamente). La risposta clinica valutata mediante le variazioni dei punteggi alla YMRS è risultata significativamente maggiore nei pazienti trattati con Quetiapina più Litio o Valproato che nei pazienti trattati con placebo più Litio o Valproato, con maggiori tassi di risposta e di remissione.

La Quetiapina nel trattamento acuto della depressione bipolare: studio Bolder

L'efficacia diretta della Quetiapina nel trattamento in acuto della depressione bipolare I e II è stata dimostrata dallo Studio Bolder⁵⁷, un ampio studio multicentrico randomizzato in doppio cieco che ha confrontato l'efficacia del farmaco in monoterapia vs. placebo.

Questo studio è stato condotto in 39 centri statunitensi nel periodo dal settembre 2002 all'ottobre 2003. Pazienti affetti da disturbo bipolare I o II in fase depressiva sono stati trattati per un periodo di 8 settimane, al fine di valutare l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità della Quetiapina a 300 e a 600 mg/die vs. placebo, dopo un adeguato periodo di *wash-out* dai precedenti trattamenti. Sono stati inclusi pazienti ambulatoriali di età compresa fra i 18 ed i 65 anni, che soddisfacessero i criteri diagnostici secondo il DSM-IV per disturbo bipolare I o II e per episodio depressivo maggiore in atto; la presenza di rapida ciclicità non rappresentava criterio di esclusione. La diagnosi è stata confermata tramite la *Structured Clinical Interview for DSM IV*. I criteri di inclusione comprendevano inoltre un punteggio totale ≥ 20 alla *Hamilton Depression Rating Scale* (HAM-D)⁵⁸ con punteggio ≥ 2 per il primo *item*; inoltre il punteggio totale della YMRS⁵⁶ doveva essere ≤ 12 , sia alla visita di *screening*, sia alla visita di randomizzazione. I criteri di esclusione erano rappresentati dalla presenza di un'altra

Fig. 1. Studio Bolder: distribuzione dei pazienti con disturbo bipolare I e II in fase depressiva. *Bolder study: disposition of out-patients with bipolar I or II disorder who experienced a major depressive episode* (da Calabrese et al., 2005, mod.)⁵⁷.



diagnosi di asse I diversa da disturbo bipolare, che fosse stata il *focus* primario di trattamento nel corso dei sei mesi precedenti il reclutamento, da una durata superiore ai 12 mesi o inferiore alle 4 settimane dell'episodio depressivo in atto, da una storia di mancata risposta dell'episodio in atto ad un adeguato trial

(almeno sei settimane) con due o più classi di antidepressivi. Venivano inoltre esclusi pazienti con concomitante abuso o dipendenza da sostanze negli ultimi 12 mesi, malattie mediche, grave rischio suicidario o omicidario attuali. Il campione è stato randomizzato in modo che ci fosse un'equilibrata rappresentazione

Tab. I. Quetiapina in monoterapia migliora i sintomi depressivi in 8 settimane di trattamento in pazienti con disturbo bipolare I e II. *Quetiapine monotherapy improves depressive symptoms over 8 weeks of treatment in patients with bipolar I and bipolar II disorder* (da Calabrese et al., 2005, mod.)⁵⁷.

Settimana	Cambiamenti rispetto al <i>baseline</i> nei punteggi della MADRS			p ^a
	Quetiapina 600 mg/die (n = 170)	Quetiapina 300 mg/die (n = 172)	Placebo (n = 169)	
1	-8,8	-8,7	-4,9	< 0,001
2	-11,7	-11,9	-7,2	< 0,001
3	-13,6	-13,3	-8,5	< 0,001
4	-15,7	-13,9	-9,0	< 0,001
5	-15,4	-14,9	-9,2	< 0,001
6	-15,8	-15,7	-9,6	< 0,001
7	-16,1	-16,1	-9,4	< 0,001
8	-16,7	-16,4	-10,3	< 0,001

^a Quetiapina (600 o 300 mg/die vs. placebo).

dei pazienti (bipolari I e II) nei tre gruppi (1:1:1): Quetiapina 600 mg/die, Quetiapina 300 mg/die; Placebo. Nella Figura 1 è riportata la disposizione dei pazienti nei tre gruppi in studio.

La Quetiapina ed il placebo sono stati impiegati *per os* in mono-somministrazione serale; la Quetiapina è stata somministrata ad un dosaggio di 50 mg/die ed aumentata gradualmente fino a 300 mg/die al quarto giorno e fino a 600 mg/die al settimo giorno. Non sono stati consentiti farmaci concomitanti, eccetto Zolpidem (5-10 mg/die, in caso di insonnia) e Lorazepam (1-3 mg/die in caso di marcata elevazione della quota ansiosa), solo durante le prime tre settimane successive alla randomizzazione.

I pazienti sono stati valutati al *baseline* e settimanalmente per tutto il periodo in studio, con la variazione nel punteggio totale della *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS)⁵⁹ fra il *baseline* e l'ottava settimana, come primaria misura di efficacia. Sono state inserite misure aggiuntive, quali l'acquisizione di una risposta clinica (riduzione del 50% del punteggio basale della MADRS), il tempo di risposta, l'acquisizione della remissione (punteggio totale della MADRS ≤ 12); sono stati registrati inoltre le variazioni nei punteggi della HAM-D e della *Hamilton Anxiety Rating Scale* (HAM-A)⁶⁰ ad ogni *assessment* ed i punteggi delle scale «gravità» e «miglioramento» della *Clinical Global Impression* (CGI)⁶¹. La *Pittsburgh Sleep Quality Index*⁶² è stata utilizzata per misurare la qualità del sonno, mentre la versione breve della *Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire* (Q-LES-Q)⁶³ è stata impiegata come misura della qualità della vita. La sicurezza e la tollerabilità del farmaco sono state valutate in base all'incidenza ed alla gravità degli effetti collaterali ed in base alla sospensione dello studio a causa degli stessi; in particolare l'entità

dei sintomi extrapiramidali e dell'acatisia sono state rilevate rispettivamente con la somministrazione della *Simpson-Angus Rating Scale*⁶⁴ e della *Barnes Rating Scale for Drug-Induced Akathisia*⁶⁵. Sono stati infine effettuati rilievi dei parametri vitali, compreso il peso corporeo e la glicemia a digiuno ad ogni visita. Allo *screening* ed all'ultima settimana sono stati effettuati esami ematochimici e rilevazioni ECG. L'incidenza di mania emergente durante il trattamento è stata valutata comparando la percentuale di pazienti in ogni gruppo con un punteggio della YMRS ≥ 16 fra due visite consecutive o alla visita finale, oppure in base alla rilevazione clinica della comparsa di mania o ipomania come evento avverso.

Non sono state rilevate differenze demografiche e cliniche statisticamente significative al *baseline* fra i tre gruppi di pazienti (Tab. I), così come non è stata registrata una differenza statisticamente significativa nella percentuale di pazienti che hanno completato lo studio fra i gruppi Quetiapina ed il gruppo placebo. La principale motivazione di uscita dallo studio è stata la comparsa di eventi avversi (secchezza delle fauci, sedazione) nel gruppo Quetiapina e la mancanza di efficacia nel gruppo placebo. Confrontati con il placebo, entrambi i dosaggi di Quetiapina sono risultati associati ad un miglioramento significativamente maggiore ($p < 0,001$) dei sintomi depressivi misurati dalla MADRS alla prima settimana (Tab. II). Questo miglioramento si è mantenuto significativo e consistente durante tutto il periodo di studio fino all'ultima visita ($p < 0,001$ all'ottava settimana) (Fig. 2). La percentuale di pazienti a 600 mg/die che hanno soddisfatto i criteri di risposta è stata significativamente più alta che nel gruppo placebo (24,3% vs. 10,7%; $p < 0,001$) già a partire dalla prima settimana, mentre per il gruppo a 300 mg/die questa differenza si è re-

Tab. II. Caratteristiche demografiche e cliniche di pazienti ambulatoriali con disturbo bipolare I e II con episodio depressivo maggiore ^a. *Baseline demographic and clinical characteristics of outpatients with bipolar I or II disorder who experienced a major depressive episode* ^a (da Vieta et al., in press, mod.) ⁴⁵.

Caratteristiche	Gruppo trattato con Quetiapina				Gruppo trattato con placebo	
	600 mg/die (N = 170)		300 mg/die (N = 172)		(N = 169)	
	N	%	N	%	N	%
Sesso						
Maschi	71	41,8	79	45,9	64	37,9
Femmine	99	58,2	93	54,1	105	62,1
Razza						
Caucasica	144	84,7	141	82,0	129	76,3
Nera	18	10,6	23	13,4	26	15,4
Ispanica	5	2,9	7	4,1	9	5,3
Altre	3	1,8	1	0,6	5	2,9
Diagnosi DSM-IV						
Disturbo bipolare I	114	67,1	116	67,4	112	66,3
Disturbo bipolare II	56	32,9	56	32,6	57	33,7
Rapidi ciclici	31	18,2	42	24,4	35	20,7
Media	DS	Media	DS	Media	DS	
Età	37,3	11,4	36,6	11,2	38,3	11,1
Punteggi al base-line						
Montgomery-Asberg Depression Rating Scale	30,3	5,3	30,4	5,0	30,6	5,3
Hamilton Depression Rating Scale	24,7	3,5	24,5	3,0	24,6	3,3
Hamilton Anxiety Rating Scale	18,7	7,3	18,6	7,3	18,9	7,3

^a Intent-to-treat analysis.

Fig. 2. Cambiamenti nei punteggi totali della *Montgomery-Åsberg Depression Scale*. *Mean change from baseline in Montgomery-Åsberg Depression Scale Total Score* (da Calabrese et al., 2005, mod.) ⁵⁷.

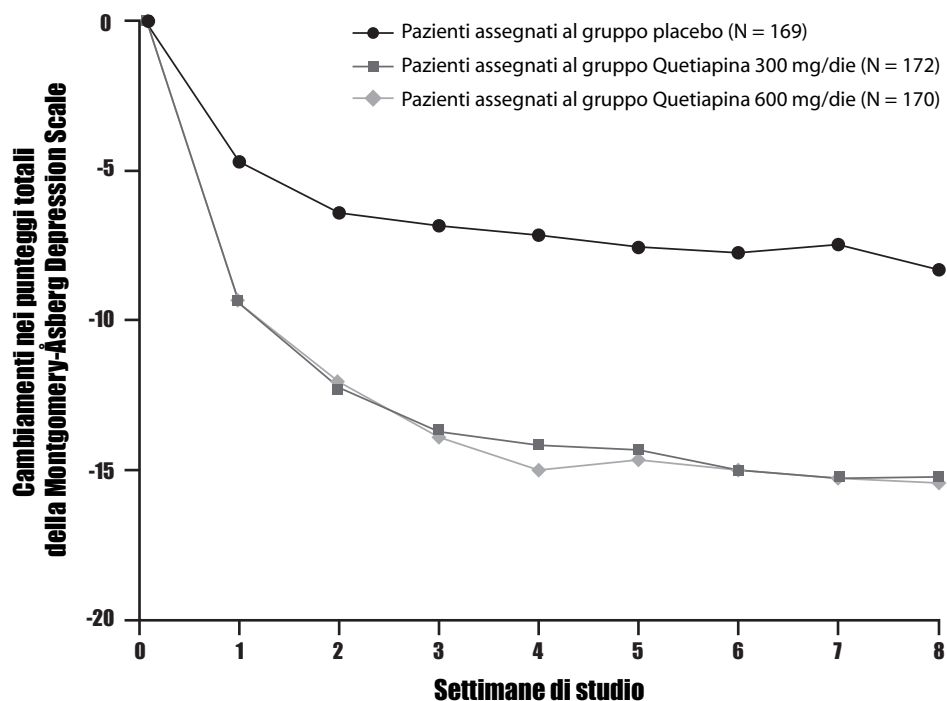
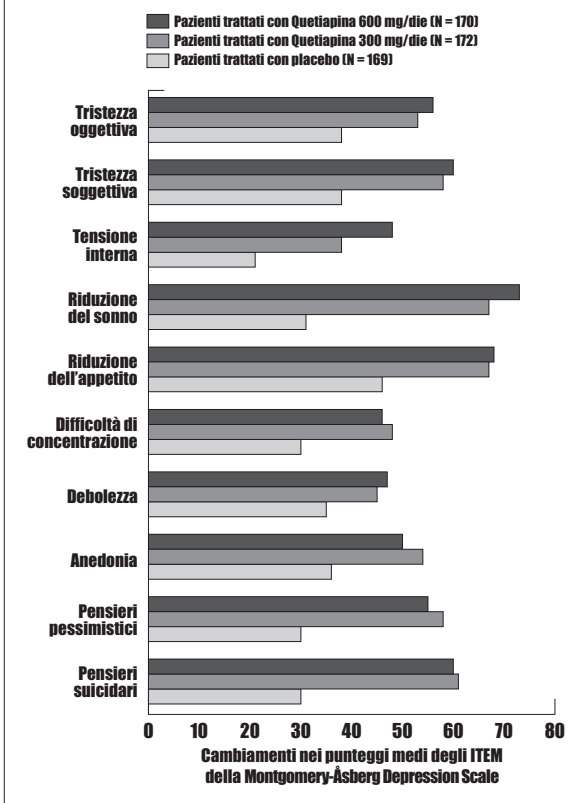


Fig. 3. Cambiamenti nei punteggi medi degli *item* della Montgomery-Åsberg Depression Scale. Mean percent change in score on Montgomery-Åsberg Depression Scale Item (da Calabrese et al., 2005, mod.)⁵⁷.



sa evidente (37,2% vs. 19,5%; $p < 0,001$) a partire dalla seconda settimana. Il tempo mediano di risposta è risultato significativamente più breve in entrambi i gruppi attivi, rispetto al gruppo placebo (22 giorni vs. 36 giorni; $\log\text{-rank } \chi^2 = 33,1$, $df = 2$, $p < 0,001$). La percentuale di pazienti che hanno ottenuto una remissione clinica all'assessment finale è stata del 52,9% nei due gruppi Quetiapina, significativamente maggiore che nel gruppo placebo (28,4%) ($p < 0,001$), con un tempo mediano di remissione significativamente inferiore, sia per il gruppo a 600 mg/die (27 giorni), sia a 300 mg/die (29 giorni) rispetto al placebo (65 giorni) ($\log\text{-rank } \chi^2 = 32,8$, $df = 2$, $p < 0,001$). La Figura 3 mostra come 9 su 10 *items* della MADRS siano risultati significativamente migliorati dal *baseline* rispetto al placebo nel gruppo a 600 mg/die ed 8 nel gruppo a 300 mg/die ($p < 0,05$). Questi *items* comprendevano sintomi nucleari della depressione (tristezza oggettiva, tristezza soggettiva, anedonia, pensieri pessimistici, ideazione suicidaria). Per la tristezza oggettiva e soggettiva e per i pensieri pessimistici si è rilevata una differenza statisticamente significativa nel miglioramento in entrambi i grup-

pi attivi rispetto al placebo alla prima settimana ($p < 0,05$). L'anedonia e l'ideazione suicidaria sono migliorate significativamente nel gruppo a 600 mg/die rispetto al placebo alla prima settimana ($p < 0,05$). Entrambi i dosaggi di Quetiapina hanno mostrato un'efficacia circa doppia rispetto al placebo nel ridurre i pensieri suicidari all'*end-point* ($p < 0,001$). Questi dati sulla riduzione nei punteggi medi sono risultati validi anche nei pazienti con rapida ciclicità. È importante notare come al fine di esplorare il ruolo della sonnolenza-sedazione nel contribuire all'efficacia del farmaco, siano stati confrontati i cambiamenti nei punteggi medi dal *baseline* della MADRS nei pazienti con o senza sonnolenza-sedazione nell'ambito dei due gruppi attivi, rispetto al gruppo placebo: la risposta nell'ambito del gruppo placebo è risultata maggiore nei pazienti che riportavano sonnolenza-sedazione, mentre nei due gruppi attivi il risultato è stato simile nei pazienti con o senza sonnolenza-sedazione.

L'analisi dei punteggi della HAM-D ha dato risultati simili a quelli della MADRS con un miglioramento significativamente maggiore nei due gruppi con Quetiapina rispetto al gruppo placebo ($p < 0,001$) e con un miglioramento significativo all'*item* 1 (umore depresso) a partire dalla prima settimana ($p = 0,003$) e fino alla fine dello studio in entrambi i gruppi attivi. Per quanto riguarda l'elaborazione dei dati relativi alla HAM-A alla fine dello studio i punteggi sono risultati significativamente inferiori in entrambi i gruppi attivi rispetto al placebo ($p < 0,001$). Un miglioramento significativo nella HAM-A punteggio totale, a partire dalla prima settimana ($p < 0,05$) si è mantenuto durante tutto il periodo dello studio per entrambi i gruppi attivi rispetto al placebo ($p < 0,001$). Gli *items* che hanno maggiormente differenziato i pazienti trattati con Quetiapina da quelli con placebo sono stati l'umore ansioso, l'umore depresso, l'insonnia, i sintomi genito-urinari e la tensione. La qualità del sonno misurata con la riduzione dei punteggi della *Pittsburgh Sleep Quality Index* è risultata significativamente migliore nei due gruppi attivi rispetto al placebo ($p < 0,001$). I pazienti trattati con Quetiapina ad entrambi i dosaggi, infine, hanno mostrato un miglioramento della qualità della vita, misurato dal cambiamento dei punteggi totali della Q-LES-Q significativamente maggiore che nel gruppo placebo ($p < 0,001$).

In questo studio la tollerabilità e la sicurezza del trattamento con Quetiapina sono risultate buone. I principali eventi avversi sono stati: xerostomia, sedazione o sonnolenza, vertigini e stipsi (Tab. III). Tali eventi si sono verificati nel 10% o più dei pazienti trattati con Quetiapina, in proporzione circa doppia rispetto ai pazienti trattati con placebo. Non sono state rilevate differenze clinicamente significative fra i tre gruppi nei cambiamenti medi rispetto al *baseline*

Tab. III. Eventi avversi nei tre gruppi di pazienti. *Incidence and withdrawals because of adverse events occurring in at least 10% of the patients in any group of outpatients with bipolar I or II disorder who experienced a major depressive episode (da Calabrese et al., 2005, mod.).*⁵⁷

Eventi avversi	Gruppo Quetiapina 600 mg/die (N = 180)				Gruppo Quetiapina 300 mg/die (N = 179)				Gruppo placebo (N = 180)			
	Incidenza		Eventi che hanno portato alla sospensione del trattamento		Incidenza		Eventi che hanno portato alla sospensione del trattamento		Incidenza		Eventi che hanno portato alla sospensione del trattamento	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Bocca secca	73	40,6 ^a	2	1,1 ^a	79	44,1 ^a	0	0,0	14	7,8	0	0,0
Sedazione	58	32,2 ^a	17	9,4 ^a	53	29,6 ^a	10	5,6 ^a	11	6,1	0	0,0
Sonnolenza	44	24,4 ^a	5	2,8 ^a	49	27,4 ^a	7	3,9 ^a	15	8,3	0	0,0
Vertigini	41	22,8 ^a	6	3,3 ^a	30	16,8 ^a	1	0,6 ^a	15	8,3	0	0,0
Stanchezza	21	11,7	1	0,6	16	8,9	0	0,0	13	7,2	0	0,0
Stipsi	20	11,1 ^a	1	0,6 ^a	21	11,7 ^a	0	0,0	8	4,4	0	0,0
Cefalea	18	10,0	1	0,6 ^a	22	12,3	0	0,0	36	20,0	0	0,0
Nausea	6	8,9	0	0,0	14	7,8	3	1,7	23	12,8	0	0,0
Infezioni delle prime vie respiratorie non altrimenti specificate	13	7,2	0	0,0	9	5,0	0	0,0	18	10,0	0	0,0

^a Significativamente maggiore rispetto al placebo (p < 0,05).

dei parametri vitali, delle rilevazioni ECG e degli esami ematochimici, compresa la glicemia basale. Il trattamento con Quetiapina si è associato a minimi incrementi ponderali ed a piccoli e non significativi cambiamenti nei punteggi della *Simpson-Angus Scale* e della *Barnes Rating Scale for Drug-Induced Akathisia*. L'incidenza di viraggi maniacali è risultata non significativamente diversa dal placebo con entrambi i dosaggi di Quetiapina: 2,2% con 600 mg/die (*Cochran-Mantel-Haenszel, odds ratio* = 0,57, 95% *Confidante Interval* (CI) = 0,17-1,91, p = 0,35), 3,9% con 300 mg/die (*Cochran-Mantel-Haenszel, odds ratio* = 0,97, 95%, CI = 0,35-2,68, p = 0,35), e 3,9% con placebo.

Conclusioni

Fino ad oggi mancava uno studio sistematico che provasse la funzione specifica e mirata di un farmaco per il trattamento della Depressione Bipolare e che ne definisse con precisione i dosaggi. Lo studio Bolder⁵⁷ isola un gruppo specifico di pazienti da trattare, definisce un *target* e quindi apre a nuove ed interessanti vie di approccio al paziente bipolare nel lungo termine. Questo è il primo studio randomiz-

zato placebo-controllato a gruppi paralleli per valutare l'efficacia della Quetiapina nella depressione bipolare. Non solo, si tratta probabilmente del primo studio controllato su larga scala per la valutazione di qualsiasi agente farmacologico in un gruppo di pazienti con depressione bipolare I o II, e di uno dei pochi studi che abbiano esaminato l'effetto antidepressivo di un farmaco in pazienti con rapida ciclicità. La monoterapia con Quetiapina ha mostrato una significativa efficacia antidepressiva. La significatività del miglioramento clinico si è resa evidente fin dalle prime fasi del trattamento e si è mantenuta per tutte le successive valutazioni. I tassi ed i tempi di risposta e di remissione si sono mostrati significativamente migliori nei due gruppi Quetiapina che nel gruppo placebo. Dall'analisi della MADRS emerge come entrambi i dosaggi (300 e 600 mg/die) abbiano determinato un rapido e consistente miglioramento nei sintomi nucleari della depressione, compresa la tristezza oggettiva e soggettiva, l'anedonia, l'ideazione pessimistica. Entrambi i dosaggi sono stati doppiamente efficaci rispetto al placebo nel ridurre la suicidalità. Questi dati, dunque, supportano l'evidenza che la Quetiapina possieda proprietà antidepressive specifiche. Un altro rilievo importante di questo studio è la dimostrazione del-

l'efficacia di un'unica somministrazione serale di Quetiapina, che migliora notevolmente l'adesione al trattamento. La somministrazione serale, inoltre è risultata assai vantaggiosa, in quanto ha consentito di limitare e mitigare l'impatto dell'effetto collaterale più frequente, ovvero la sonnolenza-sedazione che può in questo modo correggere i disturbi del sonno frequentemente presenti nel disturbo bipolare I e II, ma che nel presente studio ha anche rappresentato l'effetto più frequentemente motivante il drop-out. Entrambi i dosaggi di Quetiapina si sono mostrati efficaci nel determinare un miglioramento nella qualità della vita e nella qualità del sonno di pazienti con una recente storia di rapida ciclicità. Il trattamento con Quetiapina ad entrambi i dosaggi non si è associato con *switch* maniacali. Questi dati di sicurezza nel lungo termine su bipolari devono essere corroborati da studi futuri ma, in base a quanto osservato negli studi sul lungo termine in pazienti schizofrenici, ne possiamo ipotizzare la conferma. Questo studio presenta interessanti aspetti innovativi. L'inclusione di pazienti bipolari II in un studio sulla depressione bipolare su larga scala è un'assoluta ed importante novità, così come l'inclusione di pazienti rapidi ciclici, anche se il numero esiguo di questi soggetti richiede ulteriori conferme. Altri importanti elementi aggiuntivi, rispetto a studi precedenti, sono l'inserimento fra le *outcome measures* della valuta-

zione della qualità della vita e della qualità del sonno. Un limite dello studio è invece l'incidenza di sonnolenza-sedazione in entrambi i gruppi trattati con Quetiapina.

Alla luce di questi dati sull'efficacia di Quetiapina nella depressione bipolare e dei precedenti dati sull'efficacia di Quetiapina nella mania, questo agente farmacologico può a buon diritto essere definito uno stabilizzatore dell'umore bimodale, ovvero un agente in grado di trattare la mania acuta e la depressione bipolare, senza determinare l'insorgenza o il peggioramento di sintomi sul versante opposto. Pochi altri agenti hanno dati di efficacia e sicurezza nel trattamento della mania derivati da trial placebo-controllati della durata di tre mesi e dati robusti sull'efficacia nella depressione, quali quelli forniti dallo studio Bolder. La qualità degli studi sulla mania per Quetiapina è stata peraltro ulteriormente potenziata dall'inclusione di un gruppo di controllo attivo in aggiunta al gruppo trattato con placebo³⁷. La Quetiapina è inoltre l'unico farmaco che abbia mostrato una diretta efficacia in pazienti con depressione bipolare I o II, con e senza rapida ciclicità, e questo indica chiaramente la Quetiapina come monoterapia efficace per il trattamento della fase depressiva del disturbo bipolare⁵⁷⁻⁶⁶. In conclusione i benefici clinici della Quetiapina sembrano soddisfare anche la definizione più rigorosa di stabilizzante dell'umore.

Bibliografia

- 1 Thase ME, Sachs GS. *Bipolar depression. Pharmacotherapy and related therapeutic strategies*. Biol Psychiatry 2000;48:588-72.
- 2 Hlastala SA, Frank E, Mallinger AG, Thase ME, Ritenour AM, Kupfer DJ. *Bipolar depression: an underestimated treatment challenge*. Depress Anxiety 1997;5:73-83.
- 3 Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Maser J, Solomon DA, et al. *The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder*. Arch Gen Psychiatry 2002;59:530-7.
- 4 Keller MB, Lavori PW, Coryell W, Andreasen NC, Endicott J, Clayton PJ, et al. *Differential outcome of pure manic, mixed/cycling, and pure depressive episodes in patients with bipolar illness*. JAMA 1986;255:3138-42.
- 5 Post RM, Denicoff KD, Leverich GS, Altshuler LL, Frye MA, Suppes TM, et al. *Morbidity in 258 bipolar outpatients followed for 1 year with daily prospective ratings on the NIMH life chart method*. J Clin Psychiatry 2003;64:680-90.
- 6 Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Coryell W, Endicott J, Maser JD, et al. *A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder*. Arch Gen Psychiatry 2003;60:261-9.
- 7 Altshuler LL, Gitlin MJ, Mintz J, Leight KL, Frye MA. *Subsyndromal depression is associated with functional impairment in patients with bipolar disorder*. J Clin Psychiatry 2002;63:807-11.
- 8 Goodwin F, Jamison K. *Manic-Depressive Illness*. New York: Oxford University Press 1990.
- 9 Keck PE Jr. *The management of acute mania*. BMJ 2003;327:1002-3.
- 10 Keck PE Jr, Nelson EB, McElroy SL. *Advances in the pharmacologic treatment of bipolar depression*. Biol Psychiatry 2003;53:671-9.
- 11 American Psychiatric Association. *Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (Revision)*. Am J Psychiatry 2002;159(Suppl).
- 12 Goodwin GM (Consensus Group of the British Association for Psychopharmacology). *Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: recommendations from the British Association for Psychopharmacology*. J Psychopharmacol 2003;17:149-73.
- 13 Zornberg GL, Pope HG Jr. *Treatment of depression in bipolar disorder: new directions for research*. J Clin Psychopharmacol 1993;13:397-408.
- 14 Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS, Ascher JA, Monaghan E, Rudd GD (Lamictal 602 Study Group). *A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression*. J Clin Psychiatry 1999;60:79-88.
- 15 Tohen M, Vieta E, Calabrese JR, Ketter TA, Sachs GS, Bowden CL, et al. *Efficacy of Olanzapine and Olanzapine-Fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression*. Arch Gen Psychiatry 2003;60:1079-88.

- ¹⁶ Vieta E, Mullen J, Brecher M, Paulsson B, Jones M. *Quetiapine monotherapy for mania associated with bipolar disorder: combined analysis of two international, double-blind, randomized, placebo-controlled studies*. *Curr Med Res Opin* 2005;21:923-34.
- ¹⁷ Sachs GS, Chengappa KN, Suppes T, Mullen JA, Brecher M, Devine NA, et al. *Quetiapine with lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania: a randomized, double-blind, placebo-controlled study*. *Bipolar Disord* 2004;6:213-23.
- ¹⁸ Del Bello MP, Schwiers ML, Rosenberg HL, Strakowski SM. *A double-blind, randomized, placebo-controlled study of Quetiapine as adjunctive treatment for adolescent mania*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41:1216-23.
- ¹⁹ Ghaemi SN, Goldberg JF, Henry CA, Rosenquist KJ, Ko JY, Hsu DJ, et al. *Quetiapine for rapid-cycling bipolar disorder: a long-term follow-up study (abstract)*. *Bipolar Disord* 2003;5(Suppl 1):50.
- ²⁰ Post RM, Leverich GS, Altshuler LL, Frye MA, Suppes TM, Keck PE Jr, et al. *An overview of recent findings of the Stanley Foundation Bipolar Network (part I)*. *Bipolar Disord* 2003;5:310-9.
- ²¹ Sajatovic M, Mullen JA, Sweitzer DE. *Efficacy of Quetiapine and Risperidone against depressive symptoms in outpatients with psychosis*. *J Clin Psychiatry* 2002;63:1156-63.
- ²² Sajatovic M, Brescan DW, Periz DE, Di Giovanni SK, Hat-tab H, Ray JB, et al. *Quetiapine alone and added to a mood stabilizer for serious mood disorders*. *J Clin Psychiatry* 2001;62:728-32.
- ²³ Suppes T, McElroy SL, Keck PE, Altshuler L, Frye MA, Grunze H, et al. *Use of Quetiapine in bipolar disorder: a case series with prospective evaluation*. *Int Clin Psychopharmacol* 2004;19:173-4.
- ²⁴ Vieta E, Parramon G, Padrell E, Nieto E, Martinez-Aran A, Corbella B, et al. *Quetiapine in the treatment of rapid cycling bipolar disorder*. *Bipolar Disord* 2002;4:335-40.
- ²⁵ Zarate CA Jr, Rothschild A, Fletcher KE, Madrid A, Zapatel J. *Clinical predictors of acute response with Quetiapine in psychotic mood disorders*. *J Clin Psychiatry* 2000;61:185-9.
- ²⁶ Keck PE Jr, Perlis RH, Otto MW, Carpenter D, Ross R, Docherty JP. *The Expert Consensus Guidelines Series. Treatment of bipolar disorder*. *Postgrad Med Special Report* 2004;1-120.
- ²⁷ American Psychiatric Association. *Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision)*. *Am J Psychiatry* 2002;159:1-50.
- ²⁸ Grunze H, Kasper S, Goodwin G, Bowden C, Baldwin D, Licht R, et al. *World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for biological treatment of Bipolar Disorder, Part I: Treatment of Bipolar Depression*. *World J Biol Psychiatry* 2002;3:115-24.
- ²⁹ Goodwin GM. *Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: recommendations from the British Association for Psychopharmacology*. *J Psychopharmacol* 2003;17:149-73.
- ³⁰ Grunze H, Kasper S, Goodwin G, Bowden C, Baldwin D, Licht RW, et al.; WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Bipolar Disorders. *The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for biological treatment of Bipolar Disorder, Part II: Treatment of Mania*. *World J Biol Psychiatry* 2003;4:5-13.
- ³¹ Sachs GS. *Bipolar mood disorder: practical strategies for acute and maintenance phase treatment*. *J Clin Psychopharmacol* 1996;16:32S-47S.
- ³² Keck PE Jr, McElroy SL, Richt N, Tohen M. *What makes a drug a primary mood stabilizer?* *Mol Psychiatry* 2002;7(Suppl 1):S8-S14.
- ³³ Ketter TA, Calabrese JR. *Stabilization of mood from below vs. above baseline in bipolar disorder: a new nomenclature*. *J Clin Psychiatry* 2002;63:146-51.
- ³⁴ Grof P. *"Mood-stabilizers: the archeology of the concept" - by M Harris, S Chandran, N Chakraborty and D Healy: a commentary*. *Bipolar Disord* 2003;5:453-5.
- ³⁵ Harris M, Chandran S, Chakraborty N, Healy D. *Mood stabilizers: the archeology of the concept*. *Bipolar Disord* 2003;5:446-52.
- ³⁶ Keck PE Jr, McElroy SL. *Redefining mood stabilization*. *J Affect Disord* 2003;73:163-9.
- ³⁷ Bowden CL, Asnis GM, Ginsberg LD, Bentley B, Leadbetter R, White R. *Safety and tolerability of lamotrigine for bipolar disorder*. *Drug Saf* 2004;27:173-84.
- ³⁸ Tohen M, Sanger TM, McElroy SL, Tollefson GD, Chengappa KN, Daniel DG, et al. *Olanzapine vs. placebo in the treatment of acute mania*. *Olanzapine HGEH Study Group*. *Am J Psychiatry* 1999;156:702-9.
- ³⁹ Tohen M, Hennen J, Zarate CM Jr, Baldessarini RJ, Strakowski SM, Stoll AL, et al. *Two-year syndromal and functional recovery in 219 cases of first episode major affective disorder with psychotic features*. *Am J Psychiatry* 2000;157:220-8.
- ⁴⁰ Tohen M, Jacobs TG, Grundy SL, McElroy SL, Banov MC, Janicak PG, et al. *Efficacy of Olanzapine in acute bipolar mania: a double blind, placebo-controlled study*. *The Olanzapine HGGW Study Group*. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:841-9.
- ⁴¹ Hirschfeld RM, Calabrese JR, Weissman MM, Reed M, Davies MA, Frye MA, et al. *Screening for bipolar disorder in the community*. *J Clin Psychiatry* 2003;64:53-9.
- ⁴² Keck PE Jr, Marcus R, Tourkodimitris S, Ali M, Liebeskind A, Saha A, et al. *A placebo-controlled, double blind study of the efficacy and safety of aripiprazole in patients with acute bipolar mania*. *Am J Psychiatry* 2003;160:1651-8.
- ⁴³ Keck PE Jr, Versiani M, Potkin S, West SA, Giller E, Ice K. *Ziprasidone in the treatment of acute bipolar mania: a three-week, placebo-controlled, double-blind, randomized trial*. *Am J Psychiatry* 2003;160:741-8.
- ⁴⁴ Khanna S, Vieta E, Lyons B, Grossman F, Kramer M. *Risperidone monotherapy in acute bipolar mania*. *Bipolar Disord* 2003;5(Suppl 1):60.
- ⁴⁵ Vieta E, Mullen J, Brecher M, Paulsson B, Jones M. *Quetiapine monotherapy for mania associated with bipolar disorder. Combined analysis of two international double-blind, randomized, placebo controlled studies*. *Curr Med Res Opin* (in press).
- ⁴⁶ McElroy SL, Keck PE Jr. *Pharmacologic agents for the treatment of acute bipolar mania*. *Biol Psychiatry* 2000;48:539-57.
- ⁴⁷ Sachs GS, Grossman F, Ghaemi SN, Okamoto A, Bowden CL. *Combination of a mood stabilizer with Risperidone or haloperidol for treatment of acute mania: a double blind, placebo-controlled comparison of efficacy and safety*. *Am J Psychiatry* 2002;159:1146-54.

- 48 Tohen M, Chengappa KN, Suppes T, Zarate CA Jr, Calabrese JR, Bowden CL, et al. *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;59:62-9.
- 49 Yatham LN, Grossmann F, Augustyns I, Vieta E, Ravindran A. *Mood stabilizers plus Risperidone or placebo in the treatment of acute mania. International, double-blind, randomized controlled trial*. Br J Psychiatry 2003;182:141-7.
- 50 Sachs G, Chengappa KN, Suppes T, Mullen JA, Brecher M, Devine NA, et al. *Quetiapine with lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania: a randomized, double-blind, placebo controlled study*. Bipolar Disord 2004;6:213-23.
- 51 Tohen M, Ketter TA, Zarate CA, Suppes T, Frye M, Altshuler L, et al. *Olanzapine vs. divalproex sodium for the treatment of acute mania and maintenance of remission: a 47-week study*. Am J Psychiatry 2003;160:1263-71.
- 52 Tohen M, Vieta E, Calabrese J, Ketter TA, Sachs G, Bowden C, et al. *Efficacy of Olanzapine and Olanzapine-Fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression*. Arch Gen Psychiatry 2003;60:1079-88.
- 53 Garver DL. *Review of Quetiapine side-effects*. J Clin Psychiatry 2000;61(Suppl 8):31-3.
- 54 Zarate CA Jr. *Antipsychotic drug side effect issues in bipolar manic patients*. J Clin Psychiatry 2000;61(Suppl 8):52-61.
- 55 Wieck A, Haddad P. *Hyperprolactinemia caused by antipsychotic drugs: this common side effect needs more attention*. Br Med J 2002;324:250-2.
- 56 Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. *A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity*. Br J Psychiatry 1978;133:429-35.
- 57 Calabrese JR, Keck PE Jr, Macfadden W, Minkwitz M, Ketter TA, Weisler RH, et al. *A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of Quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression*. Am J Psychiatry 2005;162:1351-60.
- 58 Hamilton M. *A rating scale for depression*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1960;23:56-62.
- 59 Montgomery SA, Åsberg M. *A new depression scale designed to be sensitive to change*. Br J Psychiatry 1979;134:382-9.
- 60 Hamilton M. *The assessment of anxiety states by rating*. Br J Med Psychol 1959;32:50-5.
- 61 Guy W. *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology: Publication ADM 76-338*. Washington, DC: US Department of Health, Education, and Welfare 1976, p. 218-22.
- 62 Buysse DJ, Reynolds CF III, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. *The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research*. Psychiatry Res 1989;28:193-213.
- 63 Endicott J, Nee J, Harrison W, Blumenthal R. *Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire: a new measure*. Psychopharmacol Bull 1993;29:321-6.
- 64 Simpson GM, Angus JWS. *A rating scale for extrapyramidal side effects*. Acta Psychiatr Scand 1970;212(Suppl):11-9.
- 65 Barnes TRE. *A rating scale for drug-induced akathisia*. Br J Psychiatry 1989;154:672-6.
- 66 MacFadden W, Calabrese JR, McCoy R, Minkwitz M, Wilson E, Mullen J. *Antianxiety effects analysis of Quetiapine in bipolar depression*. In: *2004 Annual Meeting New Research Program and Abstracts*. Washington, DC: American Psychiatric Association 2004:743.