



Consensus Statement

*Stellenwert von Asenapin (Sycrest®) in der Behandlung
von Bipolaren Störungen*

*Clinical Experience Program (CEP): Erste praktische
Erfahrungen in der Schweiz*

UNTER DEM VORSITZ VON

DR. MED. KERSTIN GABRIEL FELLEITER, AMBULANTE DIENSTE, LUZERNER PSYCHIATRIE, SURSEE

PROF. DR. MED. WALDEMAR GREIL, SANATORIUM KILCHBERG, ZÜRICH

PROF. DR. MED. GREGOR HASLER, UNIVERSITÄRE PSYCHIATRISCHE DIENSTE BERN

CONSENSUS STATEMENT

Stellenwert von Asenapin (Sycrest®) in der Behandlung von Bipolaren Störungen Clinical Experience Program (CEP): Erste praktische Erfahrungen in der Schweiz

Bipolare Störungen zählen zu den schweren psychischen Erkrankungen, die mit erheblichem persönlichen Leid sowie Beeinträchtigungen der Lebensqualität und des sozialen Funktionsniveaus einhergehen und im Regelfall einer lebensbegleitenden Therapie bedürfen. Akut manische Patienten sind in besonderem Masse von ihrer Erkrankung betroffen, insbesondere wenn gemischte Episoden auftreten, die eine grosse therapeutische Herausforderung darstellen.

Patienten mit Bipolaren Erkrankungen weisen eine im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung höhere Morbidität und Mortalität aufgrund psychischer und somatischer Komorbiditäten, insbesondere kardiovaskulärer und metabolischer Erkrankungen, auf. Weitere Charakteristika sind ein deutlich erhöhtes Suizidrisiko sowie die Komorbidität mit Suchterkrankungen bzw. Substanzmissbrauch.

Die Komplexität der Erkrankung, bedingt durch die unterschiedlichen Pole, Komorbiditäten und individuellen Verläufe erfordert differenzierte medikamentöse und psychotherapeutische Interventionen.

Mit den bis dato zur Verfügung stehenden Medikamenten wird eine gute Wirksamkeit mit einer Reihe unerwünschter Wirkungen erkaufte. Gewichtszunahme, extrapyramidalmotorische Störungen (EPS) und kardiale Veränderungen (QTc-Verlängerung) können zu Therapieabbrüchen führen, die wiederum ein erhöhtes Rezidiv- und Suizidrisiko nach sich ziehen. Um die Therapieadhärenz zu gewährleisten, sind daher Medikamente erforderlich, die über eine gute Wirksamkeit gegen das breite – sowohl manische als auch depressive – Symptomspektrum der Erkrankung verfügen und eine gute Langzeit-Verträglichkeit sowie patientenfreundliche Anwendung aufweisen.

Seit Oktober 2012 ist das atypische Antipsychotikum Asenapin (Sycrest®) in der Schweiz zur Behandlung der akuten mittelschweren bis schweren manischen Episode im Rahmen einer Bipolar-I-Störung bei Erwachsenen verfügbar.

Editorial



CEP: DAS CLINICAL EXPERIENCE PROGRAM

Um die ersten klinischen Erfahrungen mit Asenapin in der Schweiz zu erfassen und zu evaluieren, wurde im Rahmen eines Clinical Experience Program (CEP) über einen Zeitraum von vier Monaten in 25 Schweizer Zentren – vorwiegend Spitäler mit angebundenem Ambulatorium/Tagesklinik – anhand eines Fragebogens der Gesamteindruck von Asenapin im klinischen Alltag erhoben.

Die im Clinical Experience Program erfassten Daten wurden anschliessend im Rahmen von zwei Symposien in Luzern (29. April 2013) und in Prangins (30. April 2013) interessierten Schweizer Psychiaterinnen und Psychiatern präsentiert und unter Berücksichtigung der aktuellen Studienlage diskutiert. Dabei konnten die Teilnehmer mithilfe eines Abstimmungssystems ihre klinischen Erfahrungen mit Asenapin sowie ihr potentiell Verschreibungsverhalten in die Diskussion über den künftigen Stellenwert dieses Atypikums in der Behandlung Bipolarer Störungen einbringen.

Gastreferent bei beiden Meetings war Prof. Eduard Vieta, ein ausgewiesener Spezialist auf dem Gebiet der Bipolaren Störung und Director of the Bipolar Disorders Program, University of Barcelona, der neben den neuesten Studiendaten und Erkenntnissen zur Behandlung der Bipolaren Störung auch seine eigenen Erfahrungen mit Asenapin präsentierte und zur Diskussion stellte.

Die vorliegende Publikation gibt eine Zusammenfassung der Ergebnisse des Clinical Experience Program sowie der Präsentationen und Diskussionen der beiden Symposien. Dieses Consensus Statement stellt eine Informationsgrundlage und praktische Anleitung für den Einsatz von Asenapin zur Behandlung manischer Episoden einer Bipolaren Störung in der täglichen Praxis dar.

Für das Steering Committee des Clinical Experience Programs

*Dr. med. Kerstin Gabriel Felleiter
Ambulante Dienste
Luzerner Psychiatrie, Sursee*

*Prof. Dr. med. Waldemar Greil
Sanatorium Kilchberg (ZH)*

*Prof. Dr. med. Gregor Hasler
Universitäre Psychiatrische Dienste Bern*

Nr. 17

August
2013

im 23. Jahr

TEILNEHMENDE ZENTREN UND ÄRZTE*

Centre des Toises, Lausanne: Dr. Tarek Bdeir Ibanez, Dr. Ahmed Hedjal

Centre neuchâtel de psychiatrie, Site de Préfargier, Marin-Epagnier: Dr. Olaf Makaci, Dr. Maria Dolores Peris Diaz, Dr. Pedro Planas, Dr. Manuel Sanz Cuenca, Dr. Friqije Verbica

CHUV Centre d'alcoologie, Lausanne: Dr. Ghazi Kardous, Dr. Gianfranco Masdea

Clenia Schlössli, Oetwil am See: Dr. Ronald Kling, Dr. Peter Strate

Clinica Castelrotto, Ospedale Malcantonese: Dr. Marco Armiraglio, Dr. Carlo Calanchini, Dr. Mirelle Iorno, Dr. Donatella Santollino

Clinica psichiatrica cantonale, Mendrisio: Dr. Raffaella Pozzi, Dr. Rafael Traber

Clinica St. Croce, Orselina: Dr. Valter Micieli, Dr. Marco Passoni

Clinica Viarnetto, Pregassona-Lugano: Dr. Carlo Mandelli, Dr. Niccolo Morandotti, Dr. Cristina Baronessa

Fondation Phenix, Genève, Chêne-Bougeries: Dr. Marina Croquette Krokhar, Dr. Nuré Santoro-Becirevic

Forel Klinik, Ellikon: Dr. Christoph Schwejda, PD Dr. Monika Ridinger

HUG Genève, Centre de Therapies Brèves, Secteur Jonction: Prof. Dr. Panteleimon Giannakopoulos, Dr. Othman Sentissi

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Spitäler Schaffhausen: Dr. Jörg Püschel, Heinz Schutzbach

Klinik Meissenberg AG, Zug: Dr. Axel Ropohl

LUPS, Ambulatorium Sursee: Dr. Kerstin Gabriel Felleiter, Dr. Manfred Führer

LUPS, Psychiatrische Klinik Luzern: Dr. Anton Fäh

Privatklinik Meiringen: Dr. Gerd Baumgärtner, Dr. Thomas Russmann, Prof. Dr. Michael Soyka

Psychiatrische Dienste Aargau AG, Externer Psychiatrischer Dienst: Dr. Birgit Kräuchi

Psychiatrische Dienste Aargau AG, Klinik Königsfelden: Dr. Daniel Bielinski, Dr. Matthias Hilpert, Dr. Eduard Zander

Psychiatrische Dienste Graubünden, Chur: Dr. Axel Baumann, Dr. Suzanne von Blumenthal

Psychiatrische Klinik Marsens: Dr. Sami Abid

Psychiatriezentrum Münsingen: Dr. Ingo Butzke, Dr. Mario Renz

PUK OST, Lenggstraße, Zürich: PD Dr. Daniel Schüpbach

PUK West Burghölzli Ambulatorium Militärstrasse, Zürich: PD Dr. Wolfram Kawohl

UPD Bern: PD Dr. Dan Baciuc, Prof. Dr. Gregor Hasler, Prof. Dr. Thomas Müller

UPK Basel: Dr. Katarzyna Fischmann, Prof. Dr. Undine Lang, Dr. Thorsten Mikoteit, Dr. Alexander Teml, Prof. Dr. Roland Vauth

Mit Unterstützung von Lundbeck (Schweiz) AG



IMPRESSUM: Herausgeber und Medieninhaber: Update Gesellschaft zur Förderung der ärztlichen Fortbildung und medizinischen Forschung e.V., Tigergasse 3/4-5, A-1080 Wien, Tel. +43/1/405 57 34, Fax +43/1/405 57 34-16. Redaktionsanschrift: Update Europe - Gesellschaft für ärztliche Fortbildung GmbH, Tigergasse 3/4-5, A-1080 Wien. Autoren dieser Ausgabe und für den Inhalt verantwortlich: Dr. med. Kerstin Gabriel Felleiter, Prof. Dr. med. Waldemar Greil, Prof. Dr. med. Gregor Hasler. Layout: MPE/Update, A-1080 Wien. Titelbild: ©Fotolia/Ana de Sousa. Auflage: 2.000 Stück. Copyright 2013 by Update Gesellschaft zur Förderung der ärztlichen Fortbildung und medizinischen Forschung e.V. Bankverbindung: Oberbank BLZ 15080, Kto.Nr. 221-0517/82. Nachdruck, auch auszugsweise, nur mit ausdrücklicher, schriftlicher Genehmigung von Update Gesellschaft zur Förderung der ärztlichen Fortbildung und medizinischen Forschung e.V. Gedruckt auf chlorfrei gebleichtem Papier.

* Zentren und Ärzte, die mit den Inhalten der Publikation einverstanden sind



Bipolare Störungen sind chronisch-rezidivierende affektive Erkrankungen, die durch das Auftreten von Episoden hypomanischer/manischer und depressiver Symptome im Wechsel mit Zeitspannen affektiver Stabilität charakterisiert sind. Die Symptome treten in der Regel lebenslang und in nicht vorhersehbarer Abfolge auf und gehen mit erheblichen psychosozialen Beeinträchtigungen einher [Bauer, 2010].

Die beiden wichtigsten Subtypen sind die Bipolar-I- und -II-Störung. Gemeinsames Charakteristikum sind rezidivierende Depressionen, die sich bei der Bipolar-I-Störung mit einer Manie, bei der Bipolar-II-Störung mit einer Hypomanie abwechseln, wobei die Hypomanie eine abgeschwächte, sozial nicht schädigende Form der Manie darstellt [Hättenschwiler et al., 2009; Bauer, 2010].

Der langfristige Verlauf Bipolarer Störungen wird meist durch depressive Episoden bestimmt, die häufiger als (hypo)manische Episoden auftreten und mit einer stärkeren emotionalen Belastung behaftet sind [Judd & Akiskal, 2003]. 50–90% der Patienten erleben ein Rezidiv, wobei die kumulative Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv bei Bipolar-I-Patienten nach einem Jahr 50%, nach vier Jahren 70% und nach fünf Jahren 87% beträgt [Tohen et al., 1990; Keller et al., 1993].

Manisch-depressive Mischzustände bzw. gemischte Episoden, bei denen depressive und manische Symptome in rascher Reihenfolge auftreten oder sich durch gleichzeitiges Auftreten vermischen, stellen für die Betroffenen eine besonders grosse Belastung dar. Die Kombination der Symptome beider Pole ist im Vergleich zu den klassischen Phasen der Erkrankung mit einem schwereren Krankheitsverlauf, einer schlechte-

ren Prognose und höheren Komorbiditätsraten verbunden [Vieta & Valentí, 2013]. Zudem sind gemischte Episoden deutlich schwieriger zu behandeln als die reinen Phasen der Bipolaren Störung.

Um die Symptome der Bipolaren Störung adäquat zu behandeln und das Funktionsniveau der Patienten möglichst rasch zu erhöhen, ist eine intensive Pharmakotherapie in Kombination mit psychosozialen Interventionen erforderlich [Rosa et al, 2011]. Eine medikamentöse Therapie hat sowohl die Symptomkontrolle während einer akuten Phase als auch eine affektive Stabilisierung des Verlaufs zum Ziel [Hasler et al., 2011; Berghöfer et al., 2006].

In der Behandlung einer akuten manischen Episode kommen unterschiedliche Substanzgruppen wie Antikonvulsiva, typische Antipsychotika, Antipsychotika der zweiten Generation (Atypika) und Lithium zur Anwendung, wobei Metaanalysen gezeigt haben, dass atypische Antipsychotika (z. B. Olanzapin, Quetiapin) den stimmungsstabilisierenden Substanzen hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit überlegen sind [Tarr et al., 2011; Yildiz et al., 2011].

Mit dem atypischen Antipsychotikum Asenapin steht nun seit Oktober 2012 in der Schweiz ein neues Medikament zur Behandlung von akuten mittelschweren bis schweren manischen Episoden einer Bipolar-I-Störung bei Erwachsenen zur Verfügung. Auf Basis der vorliegenden Studienlage sowie der im Rahmen eines Clinical Experience Programms in 25 Schweizer Zentren gesammelten Erfahrungen wird der Einsatz von Asenapin in der Behandlung der bipolaren Manie im vorliegenden Consensus Statement zusammengefasst.

Asenapin (Sycrest®)

Pharmakologische Eigenschaften von Asenapin

Asenapin (Sycrest®) ist ein neues atypisches Antipsychotikum, das in der Schweiz in Form einer Sublingualtablette zur Behandlung von akuten mittelschweren bis schweren manischen Episoden im Rahmen einer Bipolar-I-Störung bei Erwachsenen zugelassen ist.

Asenapin verfügt über ein breites Rezeptor-Bindungsprofil mit hoher Affinität und Spezifität für Dopamin-, Serotonin-, Noradrenalin-(α -adrenerg)- und Histamin-Rezeptoren. Es weist eine niedrige Affinität zu β -adrenergen- und eine sehr geringe Affinität zu Muskarin-Rezeptoren auf, die für die Entwicklung eines

metabolischen Syndroms bzw. für anticholinerge Nebenwirkungen mitverantwortlich sein könnten [Shahid et al., 2009].

Für die klinische Wirksamkeit von Asenapin wird der Antagonismus an Dopamin-(D_2) und Serotonin-($5-HT_{2A}$)-Rezeptoren als entscheidend angesehen. Die Bindung an bestimmte Rezeptoren (z. B. D_3) soll sich zudem günstig auf kognitive Fähigkeiten und affektive Symptome auswirken. Insbesondere die Antagonisierung von $5-HT_6$ - und α_2 -Rezeptoren unterscheidet Asenapin von anderen atypischen Neuroleptika [Shahid et al., 2009].

Pharmakokinetische Eigenschaften von Asenapin und Einnahme

Da der First-Pass-Effekt bei oraler Einnahme sehr hoch ist, wird Asenapin als Sublingualtablette verabreicht, die eine Bioverfügbarkeit von 35% aufweist. Unter die Zunge gelegt, löst sich die Sublingualtablette innerhalb von Sekunden auf und wird über die Mundschleimhaut aufgenommen. Die maximale Plasma-Konzentration wird etwa 30 bis 90 Minuten nach Applikation erreicht. Die Steady-State-Plasmakonzentration wird drei Tage nach Beginn des Dosierungsschemas mit zweimal täglicher Einnahme erzielt.

Die vollständige Resorption über die Mundschleimhaut benötigt bis zu zehn Minuten, daher dürfen nach der Einnahme für zehn Minuten weder Nahrung oder Flüssigkeit noch andere perorale Arzneimittel eingenommen werden.

Die empfohlene Anfangsdosis von Asenapin in der *Monotherapie* einer manischen Episode beträgt 10mg zweimal täglich (morgens und abends), wobei die Dosierung basierend auf einer klinischen Beurteilung auf 5mg zweimal täglich reduziert werden kann.

In der *Kombinationstherapie* mit Stimmungsstabilisierern liegt die Anfangsdosis bei 5mg zweimal täglich; sie kann in Abhängigkeit vom klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit beim einzelnen Patienten auf 10mg zweimal täglich erhöht werden.

DATENLAGE ZU ASE NAPIN Klinische Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Asenapin wurde bislang in fünf placebo- oder aktivkontrollierten Studien und fünf post-

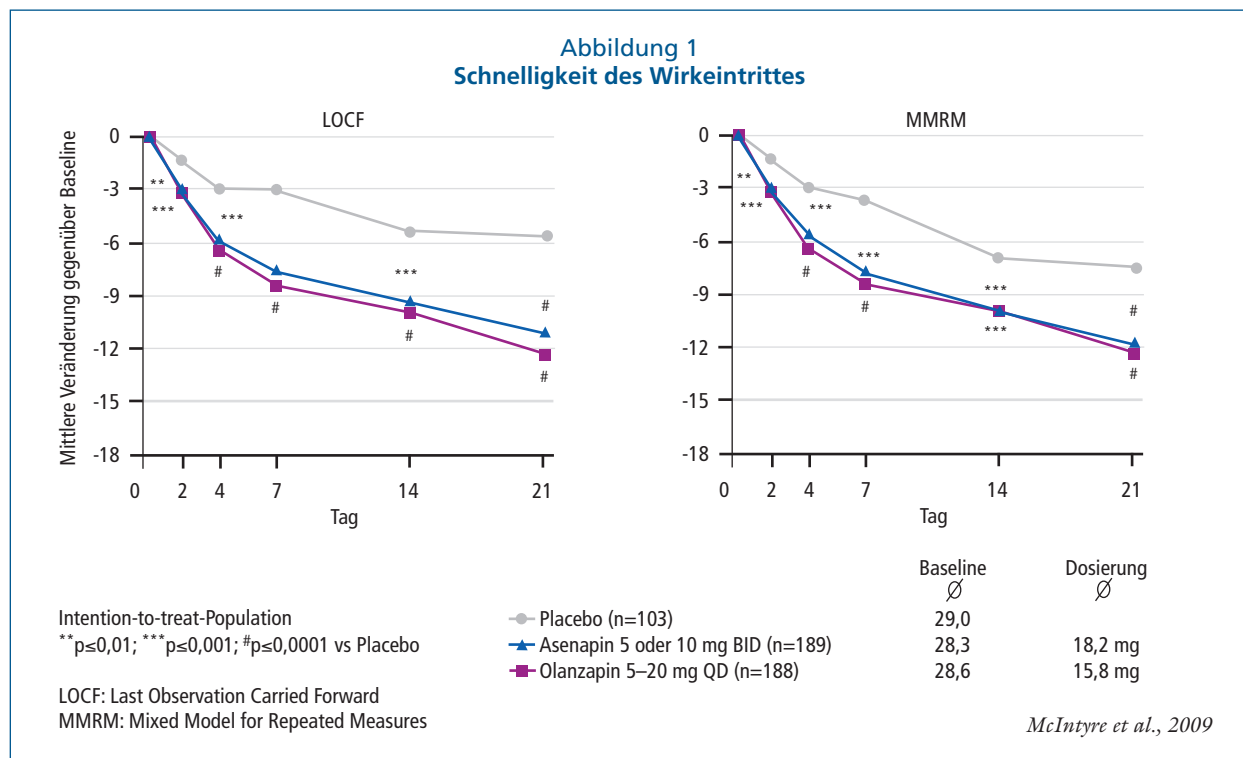
hoc-Analysen sowohl in der Akut- als auch in der Langzeittherapie manischer und gemischter Episoden belegt [McIntyre et al., 2009a+b; 2010a+b; Szegedi et al., 2012; Azorin et al., 2012; Cazorla et al., 2013; McIntyre et al., 2013; Szegedi et al., 2013].

In den Monotherapie-Studien erhielten die Patienten Asenapin 10mg zweimal täglich am ersten Tag und danach entweder 5mg oder 10mg zweimal täglich bzw. 15mg Olanzapin einmal täglich am Tag 1 mit anschließender Dosisanpassung zwischen 5–20mg einmal täglich für die weitere Studiendauer oder Placebo. Die Studien zeigten, dass Asenapin über 12 Wochen Behandlungsdauer dem Atypikum Olanzapin hinsichtlich seiner klinischen Wirksamkeit vergleichbar ist, jedoch über ein günstigeres metabolisches Nebenwirkungsprofil verfügt.

Ein klinisch relevanter Aspekt von Asenapin ist der rasche Wirkeintritt ab dem 2. Behandlungstag (Abbildung 1).

Die gute Wirksamkeit von Asenapin zeigt sich auch in der Kombinationstherapie: Die zusätzliche Gabe von Asenapin bei Patienten, die nicht oder nur teilweise auf eine mindestens zweiwöchige Monotherapie mit Lithium oder Valproat bei therapeutischen Serumspiegeln angesprochen hatten, führte nach drei und zwölf Wochen zu einer deutlicheren Verbesserung der manischen Symptome im Vergleich zu der fortgeführten Monotherapie mit den stimmungsstabilisierenden Substanzen [Szegedi et al., 2012].

Bei gemischten Episoden zeigte Asenapin sowohl auf manische als auch auf depressive Symptome eine signifikant bessere Wirksamkeit als Placebo (46,3% vs 24,4%,



Woche 3; kombinierte Ansprechraten gemäss YMRS [Young Mania Rating Scale] und MADRS [Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale] und war numerisch besser als Olanzapin (57,1% vs 46,2% in Woche 12; $p=0,741$) [Azorin et al., 2012, siehe Abbildung 2]. In einer aktuellen post-hoc-Analyse, die auf den neuen DSM-5-Kriterien für bipolare Störungen basierte, zeigte Asenapin unabhängig vom Schweregrad der depressiven Symptomatik eine anhaltende Wirksamkeit, während Olanzapin bei zunehmendem Schweregrad deutlich an Wirksamkeit verlor [McIntyre et al., 2013].

In DSM-5 wurde das Vorhandensein gemischter Merkmale als Spezifikationsymbol („mixed features specifier“, MxFS) neu aufgenommen. Gefordert wird nun für die Diagnose einer Episode mit gemischten Merkmalen „das gleichzeitige Auftreten von mindestens 3 nicht-überlappenden Symptomen des anderen Poles der Erkrankung während einer manischen, hypomanischen oder depressiven Episode“; der Begriff „gemischte Episoden“ wurde gestrichen und durch „manische Episode mit gemischten Merkmalen“ ersetzt [Vieta & Valentí, 2013].

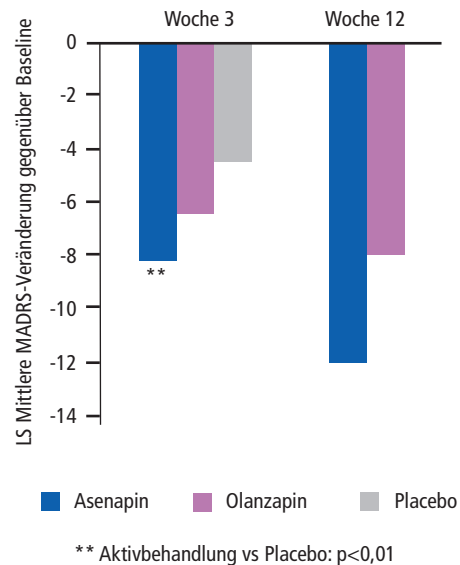
Asenapin erwies sich bei gemischter Symptomatik gemäss den Kriterien sowohl der alten als auch der neuen DSM als gut wirksam, und wird als gute therapeutische Option vorgeschlagen [Vieta & Valentí, 2013].

Klinische Verträglichkeit

Die häufigsten Nebenwirkungen, die in den klinischen Studien unter Asenapin auftraten, waren Sedierung, Schläfrigkeit, Schwindel und Akathisie. Auch trat als Besonderheit der sublingualen Formulierung von Asenapin bei einigen Patienten eine lokalanästhesierende Wirkung im Mundbereich auf.

In Bezug auf Gewichtszunahme und metabolische Parameter zeigte Asenapin signifikante Vorteile gegenüber Olanzapin, die auch im therapeutischen Langzeitverlauf zu beobachten sind. Asenapin verfügt über

Abbildung 2
Veränderungen der MADRS ab Baseline bis Wochen 3 und 12 unter Asenapin vs. Olanzapin und Placebo bei Patienten mit gemischten Episoden



Azorin et al., 2012

ein geringes Risiko für extrapyramidale Symptome (EPS) und Hyperprolaktinämie. Zudem ist unter Asenapin keine klinisch relevante Verlängerung der QTc-Zeit zu erwarten [McIntyre et al., 2013]. Das Interaktionspotential von Asenapin mit anderen Pharmaka ist generell gering. Lediglich bei gleichzeitiger Anwendung von Fluvoxamin und Paroxetin ist Vorsicht geboten, da sich in der Kombination mit Fluvoxamin die Plasmakonzentration von Asenapin und in der Kombination mit Paroxetin dessen Plasmakonzentration erhöhen kann [Fachinformation Sycrest®, 2010].

Fachkurzinformation Sycrest® (Asenapin). I: Behandlung der akuten mittelschweren und schweren manischen Episode einer Bipolar-I-Störung bei Erwachsenen. D: Monotherapie: 20mg täglich (2x10mg); Kombinationstherapie: 10mg täglich (2x5mg). Eine Dosis morgens und eine Dosis abends einnehmen. Evtl. Dosisanpassung. Hinweise zur Einnahme beachten. KI: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der Hilfsstoffe, schwere Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C). VM: Initiale Einstellung in der Regel im stationären Setting, Switch in depressive Symptomatik, ältere Patienten mit Demenz, Malignes Neuroleptisches Syndrom, Epilepsie, Spätdyskinesie, erhöhte Prolaktinspiegel, bei bekannter Herz-Kreislauf-Erkrankung, verlängerte QT-Intervalle in der Familienanamnese, QT-Intervall verlängernde Arzneimittel, Diabetes mellitus und Risikofaktoren dafür, Störung der Regulation der Körpertemperatur, Risiko/Nutzen Analyse bei Parkinson-Krankheit oder Lewy-Körper-Demenz (DLB), aufgrund des Risikos einer orthostatischen Hypotonie: ältere Patienten, Patienten mit zerebrovaskulärer Erkrankung oder Prädisposition zu Hypotonie. IA: zentral wirkende Arzneimittel, Fluvoxamin, Antihypertonika, Levodopa und Dopamin-Agonisten, Substrate und Inhibitoren von CYP2D6. SS/S: nicht empfohlen. UAW: sehr häufig: Somnolenz, Angst; häufig: erhöhtes Gewicht, Appetitsteigerung, Dystonie, Akathisie, Dyskinesie, Parkinsonismus, Sedierung, Schwindelgefühl, Geschmacksstörung, orale Hypoästhesie, erhöhte Alaninaminotransferase, Muskelrigidität, Ermüdung. P: Sublingualtabletten zu 5mg und 10mg: je 60 [B]; 20-er Packungen als Musterpackungen. Die vollständige Fachinformation ist unter www.swissmedinfo.ch publiziert. Lundbeck (Schweiz) AG, Opfikon, www.lundbeck.ch

28032013FI

Ergebnisse des Clinical Experience Program (CEP) & Überlegungen für die Praxis

Da randomisierte placebokontrollierte Studien zu Wirksamkeit und Verträglichkeit von Medikamenten häufig den klinischen Alltag nicht vollständig abbilden, wurde das Clinical Experience Program (CEP) initiiert, um rasch erste klinische Erfahrungen mit Asenapin in der Behandlung manischer Episoden im Rahmen einer Bipolar-I Erkrankung in der Schweiz zu erfassen. Ziel war es, die Wirksamkeit von Asenapin unter naturalistischen Bedingungen zu evaluieren. Dabei wurden die ersten Erfahrungen mit Asenapin von insgesamt 25 Schweizer Zentren (siehe Tabelle 1) retrospektiv anhand eines Fragebogens über einen Zeitraum von bis zu vier Monaten (1. November 2012 bis 28. Februar 2013) erhoben. Es wurden keine individuellen Daten für jeden einzelnen mit Sycrest® behandelten Patienten erhoben, sondern der allgemeine klinische Eindruck aus Sicht des behandelnden Arztes. Insgesamt wurden 22 Fragebögen, die sich auf 60 Patienten bezogen, statistisch deskriptiv ausgewertet. Bei den Patienten-bezogenen Fragen erfolgte eine Gewichtung nach Anzahl der pro Zentrum behandelten Patienten (Angabe in % Patienten).

Die Ergebnisse des CEP wurden im Rahmen von zwei Symposien in Luzern (29. April 2013) und in Prangins (30. April 2013) mit Schweizer Psychiaterinnen und Psychiatern diskutiert, wobei sich vor allem in Hinblick auf alltagsrelevante Aspekte eine hohe Übereinstimmung ergab.

Zur raschen Orientierung wird im Folgenden zu jedem einzelnen Thema ein Fazit basierend auf den CEP-Ergebnissen und der Diskussion der beiden Sym-

posien mit folgenden Symbolen hinzugefügt:

- breiter Konsens mit den Ergebnissen des CEP
- überwiegender Konsens und einige abweichende Meinungen hinsichtlich der Ergebnisse des CEP
- kein breiter Konsens, überwiegend nicht vereinbare Einzelauffassungen

PATIENTEN

Von den insgesamt 60 mit Asenapin behandelten Patienten (Frauen n=33) wurden 29 stationär, 12 ambulant und 13 sowohl stationär als auch ambulant behandelt. Für sechs Patienten lagen keine Angaben vor.

38 Patienten litten unter manischen und 22 Patienten unter gemischten Episoden. Die Mehrzahl der Patienten war vorbehandelt. Bei 9 Patienten wurde die Bipolare Störung neu diagnostiziert (keine Vormedikation).

ANWENDUNG VON ASENAPIN

Die überwiegende Anzahl der Patienten wurde wegen unzureichender Wirkung der Vormedikation auf Asenapin umgestellt. Bei einem knappen Drittel der Patienten erfolgte die Umstellung auf Asenapin wegen unzureichender Verträglichkeit der Vormedikation, wobei metabolische Probleme bzw. eine Gewichtszunahme die häufigsten Gründe für die medikamentöse Umstellung waren. 15 Patienten litten bei Einschluss in das CEP an einem metabolischen Syndrom.



Tabelle 1
Zentren des Clinical Experience Program*

Deutschschweiz: 15 Zentren

Clenia Schlössli, Oetwil am See
Forel Klinik, Ellikon
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie,
Spitäler Schaffhausen
Klinik Meissenberg AG, Zug
LUPS, Ambulatorium Sursee
LUPS, Psychiatrische Klinik Luzern
Privatklinik Meiringen
Psychiatrische Dienste Aargau AG,
Externer Psychiatrischer Dienst
Psychiatrische Dienste Aargau AG,
Klinik Königsfelden
Psychiatrische Dienste Graubünden, Chur
Psychiatriezentrum Münsingen
PUK OST, Lenggstrasse, Zürich
PUK West Burghölzli Ambulatorium Militärstrasse

UPD Bern

UPK Basel

Tessin: 4 Zentren

Clinica Castelrotto, Ospedale Malcantonese
Clinica psichiatrica cantonale, Mendrisio
Clinica St. Croce, Orselina
Clinica Viarnetto Pregassona-Lugano

Romandie: 6 Zentren

Centre des Toises, Lausanne
Centre neuchâtel de psychiatrie, Site de
Préfargier, Marin-Epagnier
CHUV Centre d'alcoologie, Lausanne
Fondation Phénix, Genève, Chêne-Bougeries
HUG Genève, CAPPI, Secteur Jonction
Réseau Fribourgeois de Santé Mentale, Marsens

* Zentren und Ärzte, die mit den Inhalten der Publikation einverstanden sind

Bei einem Drittel der Patienten wurde die Vormedikation durch Asenapin ersetzt und bei den anderen Patienten Asenapin mit der Vormedikation kombiniert.

●●● **Fazit:** Die Auswertung der Fragebögen ergab, dass die Mehrzahl der Patienten vorbehandelt war und eine Umstellung auf Asenapin bzw. eine Kombination mit Asenapin grösstenteils aufgrund mangelnder Wirksamkeit der Vormedikation erfolgte. Wurde die Therapie aufgrund von Unverträglichkeit umgestellt, lagen meist eine durch die Vormedikation bedingte Gewichtszunahme bzw. ein metabolisches Problem vor.

Umstellung von anderen Antipsychotika auf Asenapin

Die Umstellung auf Asenapin erfolgte mehrheitlich von atypischen Antipsychotika, darunter am häufigsten von Quetiapin und Olanzapin, sowie von Antidepressiva, gefolgt von Stimmungsstabilisierern. Dabei war die häufigste Strategie ein Ausschleichen der Vormedikation bei gleichzeitiger Gabe von Asenapin. Die Umstellung auf Asenapin verlief in der Regel problemlos. Zum Teil wurde vorübergehend eine sedierende Substanz dazugegeben.

Um Rezidive zu vermeiden, wird allgemein empfohlen, beide Medikationen in normaler Dosierung möglichst zwei Wochen gleichzeitig einzunehmen und erst danach die Dosis der Vormedikation zu reduzieren.

●●● **Fazit:** Grundsätzlich war die Umstellung von anderen Antipsychotika auf Asenapin einfach und komplikationslos durchzuführen. Bei agitierten Patienten war mitunter eine zusätzliche Sedierung notwendig.

Asenapin in Mono- oder Kombinationstherapie

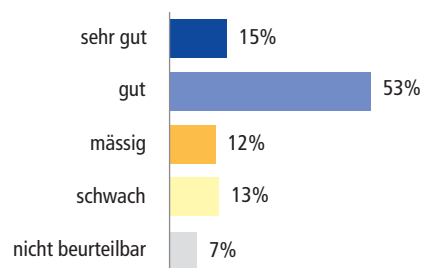
Bei 21 Patienten wurde Asenapin als Monotherapie und bei 39 Patienten als Kombinationstherapie eingesetzt. Am häufigsten wurde Asenapin mit Stimmungsstabilisierern oder anderen atypischen Antipsychotika wie Quetiapin oder Olanzapin kombiniert.

Dosierung von Asenapin

Die häufigste verordnete Tagesdosis zu Beginn der Behandlung mit Asenapin war sowohl in Mono- als auch in Kombinationstherapie 10mg. Bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes stieg die Zahl der Patienten, die 20mg/Tag bekamen, in beiden Therapiegruppen an. In der Kombinationstherapie nahm jedoch die Mehrheit der Patienten weiterhin 10mg täglich ein. Nur in zwei Zentren erhielten die Patienten in der Kombinationstherapie die niedrige Dosis von 5mg/Tag; in der Monotherapie verordnete lediglich ein Zentrum 5mg Asenapin täglich.

●●● **Fazit:** Die am häufigsten verschriebene Anfangs-

Abbildung 3
Allgemeine Beurteilung der Wirksamkeit von Asenapin durch die behandelnden Ärzte
(bezogen auf 60 Patienten)



dosis von Asenapin lag sowohl in der Mono- als auch in der Kombinationstherapie bei 10mg/Tag und wurde bei Monotherapie im Therapieverlauf oft auf 20mg/Tag erhöht.

Wirksamkeit von Asenapin

Die Wirksamkeit von Asenapin bei manischen Symptomen wurde analog zu den Daten aus den klinischen Studien mehrheitlich als gut bis sehr gut eingestuft (Abbildung 3).

●●● **Fazit:** Bei der Umfrage an beiden CEP-Symposien wurde Asenapin von den teilnehmenden Psychiaterinnen und Psychiatern insgesamt eine gute Wirksamkeit bescheinigt, vergleichbar der Wirksamkeit anderer Atypika wie Olanzapin.

Dr. med. Marina Croquette Krokhar, Fondation Phénix, Chêne-Bougeries

„Asenapin bietet eine sehr gute Wirkung auf die manische Symptomatik. Gute Option für Patienten mit Compliance-Problemen.“

Welche Symptomatik spricht besonders gut auf Asenapin an?

In Bezug auf Einzelsymptome der Manie wurde Asenapin sehr unterschiedlich, jedoch überwiegend positiv beurteilt. Die beste Wirkung zeigte Asenapin auf die gehobene Stimmung: Bei 85% der Patienten wurde eine gute bis sehr gute Wirkung erzielt (Abbildung 4).

An zweiter Stelle für eine gute bis sehr gute Wirksamkeit stand „Schlafmangel“ (67,5%), und an dritter Stelle „gereizte Stimmung“ (66%), gefolgt von „erhöhte motorische Aktivität/Agitation“ (61%). Dies bestätigt die in den klinischen Studien belegte Wirksamkeit auf diese Items der Young Mania Rating Scale (YMRS) [Cazorla et al., 2013]. Die schlafverbessernde Wirksamkeit wird dabei in der französischen Schweiz deut-

lich besser beurteilt als in der Deutschschweiz.

Demgegenüber wurde Asenapin bei „depressiver Begleitsymptomatik“ bei nur 30% eine gute bis sehr gute und bei 43% eine mässige Wirkung bescheinigt. In den kontrollierten Studien dagegen wurde bei Patienten mit gemischten Episoden eine signifikante Wirksamkeit von Asenapin auf depressive Symptome in der Manie – nicht aber von Olanzapin – gegenüber Placebo bis Woche 3 beobachtet, gemessen anhand der MADRS Skala (Abbildung 2, Seite 6) [Azorin et al., 2012].

Zudem zeigte Asenapin im Gegensatz zu Olanzapin in einer post-hoc Analyse, die auf den neuen DSM-5-Kriterien bezüglich gemischter Symptomatik basiert, signifikante Remissionsraten der depressiven Symptome über 3 Wochen [McIntyre et al., 2013].

●●○ Fazit: In der CEP-Befragung wurde die therapeutische Wirkung von Asenapin mehrheitlich als gut eingestuft und zeigte sich am stärksten in Bezug auf die Parameter gehobene Stimmung, Verbesserung der Schlafqualität, aggressives/unkooperatives Verhalten sowie erhöhte motorische Aktivität/Agitation und gereizte Stimmung.

PD Dr. med. Daniel Schüpbach, Leitender Arzt, Psychiatrische Universitätsklinik Zürich

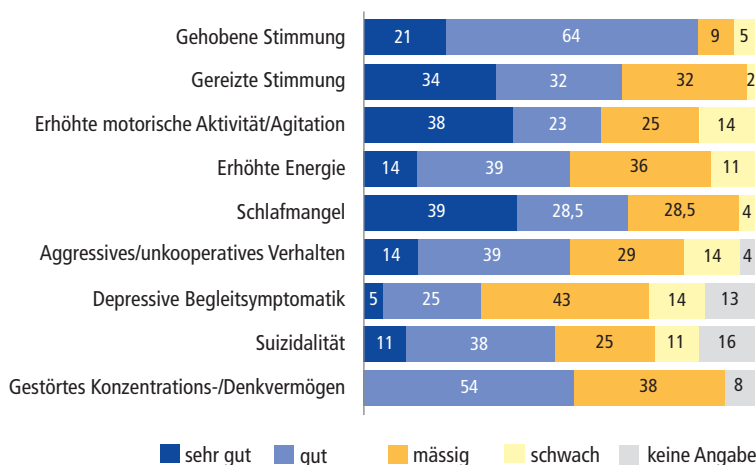
„Insgesamt ist Asenapin ein valables Medikament mit guter antimanischer und antipsychotischer Wirkung und ist auch bei Mischzuständen gut wirksam.“

Einsatz bei unterschiedlichen Schweregraden der Manie

Im Rahmen der Diskussion wurde Asenapin in der Behandlung der mittelschweren, nicht-agitierten Manie als Option einer Erstmedikation in Monotherapie gesehen. Bei schwerer agitiertter Manie wurde Asenapin eher als Kombinationstherapie mit Benzodiazepinen, anderen Atypika oder Stimmungsstabilisierern und erst in zweiter Linie als Erstmedikation in Monotherapie betrachtet.

Auch hier zeigte sich ein deutlicher Unterschied zwischen der französischen und der deutschen Schweiz: Während sich in der deutschen Schweiz die überwiegende Mehrheit der Ärzte bei mittelschwerer, nicht-agitiertter Manie für eine Erstmedikation in Monotherapie aussprach, wurde in der französischen Schweiz mehrheitlich die Kombinationstherapie befürwortet.

Abbildung 4
Beurteilung der Wirksamkeit von Asenapin auf Symptome der Manie (in %, bezogen auf 56 Patienten)



Schnelligkeit des Wirkeintrittes

Substanzielle Symptomverbesserungen waren in den meisten Zentren innerhalb der ersten Therapiewoche nach Behandlungsbeginn zu verzeichnen. Dies entspricht auch den Ergebnissen der klinischen Studien. Dementsprechend hoch fiel die Zufriedenheit mit dem raschen Wirkeintritt von Asenapin aus: Fünf Zentren waren sehr zufrieden, zehn Zentren zufrieden, und vier Zentren wenig bis nicht zufrieden.

●●○ Fazit: Die meisten CEP-Teilnehmer berichteten von einem sehr raschen Wirkeintritt bereits innerhalb der ersten Behandlungstage. In Einzelfällen wurde aber auch ein späterer Wirkeintritt (bis zu mehrere Wochen nach Beginn der Behandlung) beobachtet.

Heinz Schutzbach, Oberarzt, Spitäler Schaffhausen, Psychiatriezentrum Breitenau

„Aufgrund der geringen Nebenwirkungen und des schnellen Wirkeintrittes ist Asenapin als Therapieoption zu empfehlen.“

Behandlungsdauer

Die in den internationalen Guidelines der WFSBP empfohlene Behandlungsdauer für eine manische Episode liegt bei 6–12 Monaten nach voller Remission der akuten Symptomatik [Grunze et al., 2009]. Die überwiegende Mehrheit der Ärzte konnte sich bei der Befragung denn auch den Einsatz von Asenapin über mehrere Monate vorstellen. Eine Minderheit der Ärzte würde die Behandlung mit Asenapin lediglich auf die Akutphase beschränken wollen.

●●○ Fazit: Bei der Umfrage an beiden CEP-Symposien wurde Asenapin von den befragten Psychiaterinnen und Psychiatern für die Behandlung aller Schweregrade der akuten Manie als geeignet bewertet – sowohl für Ersterkrankte als auch für Patienten mit Rezidiven. Zahlreiche CEP-Teilnehmer würden Asenapin bei ihren Patienten über einen Behandlungszeitraum von mehreren Monaten einsetzen.*

Centre neuchâtel de psychiatrie, Site de Préfargier, Marin-Epagnier

„Das Medikament ist gut verträglich mit einem günstigen metabolischen Profil.“

Verträglichkeit

Bei über 80% der Patienten wurde die Verträglichkeit von Asenapin als gut bis sehr gut beurteilt (Abbildung 5). Lediglich ein Zentrum, in dem allerdings nur ein Patient behandelt wurde, stuft die Verträglichkeit als ungenügend ein. Vor allem der (metallische) Geschmack und die in einigen Fällen auftretende lokalanästhetische Wirkung der Sublingualtablette wurden von einigen Zentren als störend angegeben.

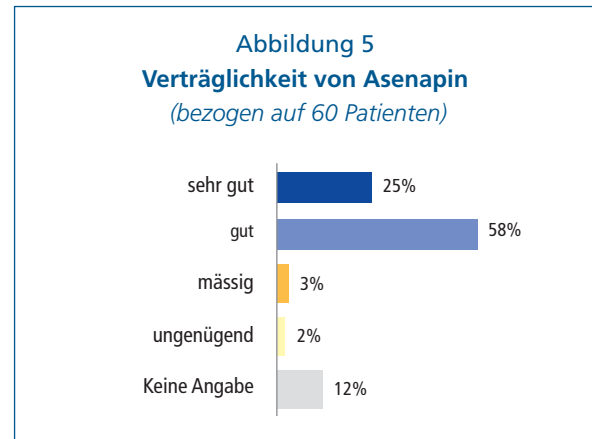
Insbesondere die geringe Gewichtszunahme unter Asenapin wurde mehrfach positiv erwähnt, da Gewichtszunahmen in den ersten Monaten unter einer antipsychotischen Behandlung häufig zu Compliance-Problemen und Therapieabbrüchen führen. Darüber hinaus wurden das gute kardiale Profil, die geringen metabolischen Nebenwirkungen sowie die geringe EPMS-Inzidenz besonders geschätzt. Ein in den ersten Tagen und Wochen der Behandlung auftretender initial sedierender Effekt könne therapeutisch durchaus erwünscht sein.

Ergänzt durch sein ebenfalls als positiv bewertetes geringes Interaktionsprofil verfüge Asenapin über ein gutes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil.

●●○ Fazit: Die CEP-Teilnehmer berichteten über ein gutes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Asenapin, das sich durch eine geringe Inzidenz relevanter metabolischer, extrapyramidal-motorischer und kardialer Nebenwirkungen und ein niedriges Interaktionspotential auszeichne. Der Geschmack und ein passageres Taubheitsgefühl (lokanästhetische Wirkung) wurden von manchen Patienten als störend empfunden.

Beurteilung der Darreichungsform

Asenapin ist das einzige Atypikum, das als Sublingualtablette verabreicht wird. Diese löst sich innerhalb von Sekunden im Mund auf und wird über die Schleimhaut resorbiert. Als Vorteile der Sublingualtablette wurden von den behandelnden Ärzten die rasche Auflösung sowie die besondere Eignung für Patienten mit Com-



pliance-Problemen oder Schluckproblemen angegeben.

Weitere Eigenschaften von Asenapin sind, dass für die Einnahme kein Wasser benötigt wird und eine Einnahme kaum vorgetäuscht werden kann, da sich die Sublingualtablette sehr rasch auflöst. Allerdings wurde der Umstand, dass die Anwendung der Tablette eine zusätzliche Aufklärung der Patienten zum richtigen Einnahmemodus erfordert, auch als Nachteil gesehen. Wichtig sei es, den Patienten bereits vor Therapiebeginn darüber zu informieren, dass Asenapin einen metallisch-bitteren Geschmack haben kann und der Patient zehn Minuten nach Einnahme nicht essen und trinken darf.

●●○ Fazit: Die Darreichungsform von Asenapin wurde von den meisten Ärzten als einfach beurteilt, zum Teil jedoch auch als „kompliziert“, da die Patienten über den metallischen Geschmack der Sublingualtablette und die mögliche lokalanästhetische Wirkung vor Therapiebeginn aufgeklärt werden sollten, um die Adhärenz des Patienten nicht durch von ihm unerwartete Effekte zu gefährden.

Dr. Ingo Butzke, Oberarzt, Psychiatriezentrum Münsingen PZM

„Werden die Patienten vor Therapiebeginn regelgerecht aufgeklärt, dass Asenapin sublingual einzunehmen ist und darüber informiert, dass sich ein leicht metallischer Geschmack entwickeln kann, wird die Behandlung von den Patienten in der Regel gut angenommen.“

Einschätzung zum Profil von Asenapin

Die Patientenzufriedenheit mit Asenapin wurde von den Ärzten überwiegend positiv eingeschätzt: Mehr als 75% der Patienten waren sehr zufrieden bis zufrieden, hingegen waren nur 17% wenig und 5% nicht zufrieden mit Asenapin.

Die Hälfte der Ärzte fand Asenapin bezüglich der Einfachheit der Anwendung mit anderen Atypika vergleichbar, für knapp 23% ist die Anwendung einfa-

* Diese Aussage spiegelt die Meinung der CEP-Teilnehmer wider. Zur Beachtung: Asenapin ist in der Schweiz nur für die akute Manie zugelassen



cher, 18% erachteten die Einnahme als Sublingualtablette als komplizierter.

In Hinblick auf ausgewählte Anwendungs-, Verträglichkeits- und Wirksamkeitsparameter fiel die Beurteilung der Ärzte überwiegend gut bis sehr gut aus. Besonders auffallend ist die positive Einschätzung hinsichtlich der Einfachheit der Dosiswahl, der nicht notwendigen Titration, der Wirkungsstärke sowie des positiven metabolischen und kardialen Profils von Asenapin (Abbildung 6). Allerdings wurde die zweimal tägliche Einnahme von einigen Zentren bemängelt.

●●○ Fazit: Asenapin verfügt über eine Reihe von Eigenschaften, die von den CEP-Ärzten geschätzt wurden: Neben der guten Wirksamkeit und Verträglichkeit sowie einfachen Anwendung waren dies vor allem das günstige metabolische und kardiale Profil.

Dr. med. Carlo Mandelli, Clinica Viarnetto, Pregassona

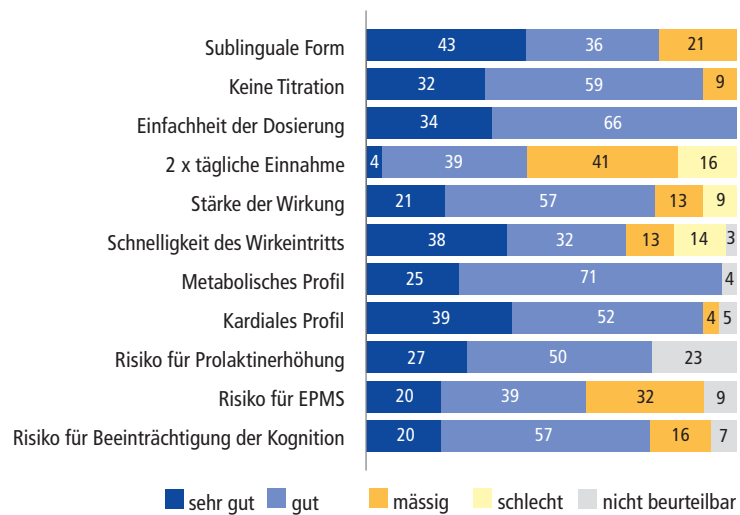
„Asenapin weist auch bei manischen Patienten mit psychotischen Symptomen eine gute klinische Wirksamkeit bei sehr guter Verträglichkeit auf.“

Patientenprofil von Asenapin

Nach rund vier Monaten klinischer Erfahrung mit Asenapin zeigten sich in der Behandlung von Patienten mit Bipolaren Störungen einige Vorteile der Substanz, die neben der guten Wirksamkeit und Verträglichkeit insgesamt zu einem breiten Patientenprofil beitragen. Asenapin alleine oder in Kombinationsbehandlung wurde vor allem für folgende Patienten als geeignet empfunden:

- Metabolisch gefährdete Patienten
- Kardial gefährdete Patienten
- Patienten mit hohem Prolaktin-Spiegel
- Patienten mit Schluckproblemen
- Patienten mit Compliance-Problemen
- Patienten, die nicht übermäßig sediert werden sollen
- Agitierte Patienten
- Psychotische Patienten
- Patienten mit gemischten Episoden

Abbildung 6
Beurteilung ausgewählter Parameter von Asenapin
(in %, bezogen auf 56 Patienten)



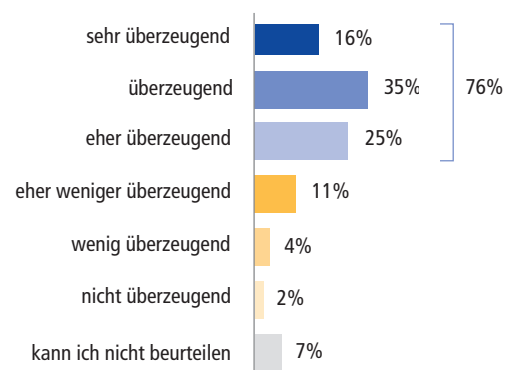
EPMS: Extrapiramidalmotorische Symptome

Nutzen-/Risikoprofil von Asenapin

Zusammenfassend wurde das Nutzen-/Risikoprofil von Asenapin von 76% der CEP-Ärzte als eher überzeugend bis sehr überzeugend bewertet (Abbildung 7).

●●● Fazit: Insgesamt bestätigte das Clinical Experience Program die in den klinischen Studien belegte Wirksamkeit und Verträglichkeit von Asenapin. Vor allem kardial und metabolisch gefährdete Patienten könnten von der Behandlung mit Asenapin profitieren.

Abbildung 7
Nutzen-/Risikoprofil von Asenapin



SCHLUSSFOLGERUNGEN ZUM EINSATZ VON ASENAPIN

- Gemäss wissenschaftlicher Datenlage weist Asenapin in allen entscheidenden Symptombereichen der Manie eine rasche und nachhaltige Wirkung auf.
- Gemäss Studienlage verfügt Asenapin über ein gutes Nebenwirkungsprofil, insbesondere aufgrund seines im Vergleich zu Olanzapin deutlich besseren metabolischen Profils. Eine Gewichtszunahme ist unter Asenapin wesentlich seltener zu beobachten als unter Olanzapin. Zudem übt Asenapin nur einen minimalen Einfluss auf den Glukose- und Lipidmetabolismus aus.
- Den ersten klinischen Erfahrungen in der Schweiz entsprechend eignet sich Asenapin sowohl in Mono- als auch in Kombinationstherapie für unterschiedliche Schweregrade der Manie und für gemischte Episoden.
- Die klinischen Erfahrungen in der Schweiz bestätigen das in den Studien belegte gute Wirksamkeits- und Verträglichkeitsprofil von Asenapin.
- Asenapin zeigte im Clinical Experience Program eine gute Wirksamkeit auf die Schlafqualität, auf gehobene und gereizte Stimmung sowie auf motorische Aktivität und Agitation.
- Die sublinguale Darreichungsform erfordert eine entsprechende Aufklärung der Patienten, um eine korrekte Einnahme zu gewährleisten.
- Aufgrund seines breiten Rezeptorprofils stellt Asenapin eine weitere gute therapeutische Option für die Behandlung von Patienten mit einer Manie innerhalb der Bipolar I-Störung dar.

LITERATUR

Bauer M. 100 Jahre bipolare affektive Störungen seit Emil Kraepelin: Was wissen wir heute? In: Becker R, Wunderlich H-P (Hrsg.). *Gefühlsstrukturen und neuronale Grundlagen bipolarer Störungen*. Georg Thieme Verlag Stuttgart, 2010, S1-10

Berghöfer A, Adli M, Baethge C, et al. Phasenprophylaxe. In: *Deutsche Gesellschaft für Bipolare Störungen e.V. (Hrsg.). Weißbuch Bipolare Störungen in Deutschland*. 2. überarb. Auflage, 2006;207-282

Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Moller HJ, Kasper S. *The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2009 on the treatment of acute mania*. *World J Biol Psychiatry* 2009;10(2):85-116

Hasler G, Preisig M, Müller T, Holsboer-Trachsler E, Conus P, Aubry J-M, Greil W. *Behandlungsempfehlungen für bipolare Störungen*. *Schweiz Med Forum* 2011;11(18):308-13

Hättenschwiler J, Höck P, Luther R, Modestin J, Seifritz E. *Bipolare Störungen: Diagnostik*. *Swiss Medical Forum / Schweizerisches Medizin-Forum* 2009;9(42):750-754

Judd LL, Akiskal HS. *Depressive episodes and symptoms dominate the longitudinal course of bipolar disorder*. *Curr Psychiatry Rep* 2003;5(6):417-418

Judd LL, Akiskal H, Schettler P, et al. *The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder*. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:530-537

Keck PE Jr, McElroy SL, Strakowski SM, et al. *12-month outcome of patients with bipolar disorder following hospitalization for a manic or mixed episode*. *Am J Psychiatry* 1998;755:646-652

Keller MB, Lavori PW, Coryell W, et al. *Bipolar I: a five-year prospective follow-up*. *J Nerv Ment Dis* 1993;181:238-45

McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, et al. *A 3-week, randomized, placebo-controlled trial of asenapine in the treatment of acute mania in bipolar mania and mixed states*. *Bipolar Disord* 2009a;11:673-686

McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, et al. *Asenapine versus olanzapine in acute mania: a double-blind extension study*. *Bipolar Disord* 2009b;11:815-826

McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, et al. *Asenapine in the treatment of acute mania in bipolar I disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. *Journal of Affective Disorders* 2010a;122:27-38

McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, et al. *Asenapine for long-term treatment of bipolar disorder: A double-blind 40-week extension study*. *Journal of Affective Disorders* 2010b;126:358-365

McIntyre RS, Tohen M, Berk M, Zhao J, Weiller E. *DSM-5 mixed specifier for manic episodes: Evaluating the effect of depressive features on severity and treatment outcome using asenapine clinical trial data*. *J Affect Disord*. 2013 May 24 [Epub ahead of print]

Rosa AR, Reinares M, Amann B, et al. *Six-month functional outcome of a bipolar disorder cohort in the context of a specialized-care program*. *Bipolar Disord* 2011;13(7-8):679-86

Szegedi A, Zhao J, van Willigenburg A, et al. *Effects of asenapine on depressive symptoms in patients with bipolar I disorder experiencing acute manic or mixed episodes: A post hoc analysis of two 3-week clinical trials*. *BMC Psychiatry* 2011;11:101

Szegedi A, Calabrese JR, Stet L, et al. *Asenapine as adjunctive treatment for acute mania associated with bipolar disorder: Results of a 12-week core study and 40-week extension*. *J Clin Psychopharmacol* 2012;32:00-00

Szegedi A, Zhao J, McIntyre RS. *Early improvement as a predictor of acute treatment outcome in manic or mixed episodes in bipolar-I disorder: A pooled, post hoc analysis from the asenapine development program*. *J Affect Disord*. 2013 Mar 5 [Epub ahead of print]

Shahid M, Walker GB, Zorn SH, Wong EHF. *Asenapine: a novel psychopharmacologic agent with a unique human receptor signature*. *J Psychopharmacol* 2009;23:65-73

Vieta E, Valenti M. *Mixed states in DSM-5: implications for clinical care, education, and research*. *J Affect Disord* 2013;148(1):28-36

Yıldız A, Vieta E, Leucht S, Baldessarini RJ. *Efficacy of antimanic treatments: meta-analysis of randomized, controlled trials*. *Neuropsychopharmacology* 2011;36(2):375-89