

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Universitätsmedizin der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Störungen der Affektregulation und Neurokognition
unter besonderer Berücksichtigung depressiver
Episoden im Kontext von schizophrenen
Erkrankungen: Behandlungsmöglichkeiten, Chancen
und Limitationen.

Habilitationsschrift
zur Erlangung der *venia legendi*
für das Fach
Psychiatrie und Psychotherapie

Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Susanne Englisch
aus Heilbronn / Neckar

Mainz, 2021

1. Wissenschaftliche Originalpublikationen der kumulativen Habilitationsschrift

- I. **Englisch S**, Enning F, Grosshans M, Marquardt L, Waltereit R, Zink M: Quetiapine combined with amisulpride in schizophrenic patients with insufficient responses to quetiapine monotherapy. *Clin Neuropharmacol* 2010a; 33(5): 227-9.
- II. **Englisch S**, Eßer A, Enning F, Hohmann S, Schanz H, Zink M: Augmentation with pregabalin in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2010b; 30(4): 437-40.
- III. **Englisch S**, Inta D, Eßer A, Zink M: Bupropion for depression in schizophrenia. *Clin Neuropharmacol* 2010c; 33(5): 257-9.
- IV. **Englisch S**, Jung HS, Lewien A, Becker A, Nowak U, Braun H, Thiem J, Eisenacher S, Meyer-Lindenberg A, Zink M: Agomelatine for the treatment of major depressive episodes in schizophrenia-spectrum disorders: An open-prospective proof-of-concept study. *J Clin Psychopharmacol* 2016; 36(6): 597-607.
- V. **Englisch S**, Jung HS, Lewien A, Becker A, Nowak U, Braun H, Thiem J, Eisenacher S, Meyer-Lindenberg A, Zink M: Response to agomelatine treatment is independent of smoking status and dosage: Results from the AGOPSYCH study. *Pharmacopsychiatry* 2019; 52(3): 142-6.
- VI. **Englisch S**, Jung HS, Eisenacher S, Lewien A, Becker A, Nowak U, Braun H, Thiem J, Meyer-Lindenberg A, Zink M: Neurocognitive effects of agomelatine treatment in schizophrenia patients suffering from comorbid depression: Results from the AGOPSYCH study. *J Clin Psychopharmacol* 2018; 38(4): 357-61.

Inhaltsverzeichnis

1. Wissenschaftliche Originalpublikationen der kumulativen Habilitationsschrift.....	2
2. Einleitung.....	5
2.1 Schizophrene Psychosen	5
2.2 Ätiologie	5
2.3 Symptomatik und deren Relevanz	6
2.3.1 Positivsymptomatik	6
2.3.2 Negativsymptomatik	6
2.3.3 Kognitive Defizite.....	7
2.3.4 Störungen der Affektregulation	7
2.4 Behandlungsstrategien und therapeutische Herausforderungen	8
2.4.1 Produktiv-psychotische Symptome.....	9
2.4.2 Therapierefraktäre Ängste	10
2.4.3 Depressive Symptome im Rahmen schizophrener Psychosen.....	11
2.4.4 Rauchverhalten und Psychopharmakotherapie.....	11
2.4.5 Kognitive Defizite.....	12
3. Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse und kritische Würdigung der eigenen Originalarbeiten	14
3.1 Einsatz eines Antipsychotikums mit komplementärem Wirkmechanismus bei unzureichender Remission psychotischen Erlebens unter Quetiapin-Monotherapie	14
3.1.1 Hintergrund der Studie.....	14
3.1.2 Methodik	15
3.1.3 Ergebnisse.....	16
3.1.4 Diskussion.....	17
3.2 Pregabalin als Augmentationsstrategie bei therapierefraktären psychotischen Ängsten bei Patienten mit schizophrener Psychose	18
3.2.1 Hintergrund der Studie.....	18
3.2.2 Methodik	19
3.2.3 Ergebnisse.....	21
3.2.4 Diskussion.....	22
3.3 Bupropion zur Behandlung depressiver Episoden bei Patienten mit schizophrener Grunderkrankung.....	24
3.3.1 Hintergrund der Studie.....	24
3.3.2 Methodik	25

3.3.3 Ergebnisse.....	27
3.3.4 Diskussion.....	28
3.4 Agomelatin zur Behandlung depressiver Episoden bei Patienten mit schizophrener Grunderkrankung.....	30
3.4.1 Hintergrund der Studie.....	30
3.4.2 Methodik	31
3.4.3 Ergebnisse.....	33
3.4.4 Diskussion.....	39
3.5 Einfluss von Rauchverhalten und Dosierung auf die antidepressive Wirksamkeit von Agomelatin bei depressiven Patienten mit schizophrener Grunderkrankung.....	44
3.5.1 Hintergrund der Studie.....	44
3.5.2 Methodik	44
3.5.3 Ergebnisse.....	45
3.5.4 Diskussion.....	46
3.6 Einfluss von Agomelatin auf das kognitive Funktionsniveau bei Patienten mit schizophrener Psychose.....	48
3.6.1 Hintergrund der Studie.....	48
3.6.2 Methodik	49
3.6.3 Ergebnisse.....	50
3.6.4 Diskussion.....	51
4. Zusammenfassung und Ausblick	54
5. Sonderdrucke der Publikationen I – VI.....	64
6. Abkürzungsverzeichnis	65
7. Literaturverzeichnis.....	68
8. Danksagung	83

2. Einleitung

2.1 Schizophrene Psychosen

Unter schizophrenen Psychosen subsumiert man eine heterogene Gruppe schwerer psychischer Erkrankungen, die ihren Ursprung meist im jungen Lebensalter nehmen, durch ähnliche Symptommuster (siehe **2.3**) charakterisiert sind und einen chronischen Verlauf aufweisen [1, 2]. Mit weltweit ca. 21 Millionen Erkrankten [3] findet sich die Gruppe der Schizophrenien unter den 15 häufigsten, zu dauerhafter Behinderung führenden Erkrankungen [4] überhaupt; in der einkommensrelevanten Alterskohorte der 15-44-Jährigen rangiert sie sogar an Platz 3 [5]. Dies geht mit hohen gesundheits- und sozioökonomischen Kosten einher, die allein für die Bundesrepublik Deutschland mit etwa 14.000-18.000 Euro direkter Behandlungskosten pro Erkranktem¹ und Jahr beziffert werden. Hinzu kommen Krankheitsfolgekosten, resultierend aus Erwerbsunfähigkeit, Frühberentung und vorzeitiger Mortalität, die in Deutschland auf jährlich etwa 9,6-13,5 Milliarden Euro geschätzt werden [6]. Nicht in Zahlen bemessen werden kann das persönliche Leid der Betroffenen und ihrer Angehörigen, die häufig derart unter ihren Krankheitssymptomen und den einhergehenden Beeinträchtigungen in Lebensgestaltung und sozialer Teilhabe leiden, dass sie den einzigen Ausweg im Suizid sehen. Dementsprechend ist die Suizidrate im Vergleich zur Normalbevölkerung um den Faktor 1000 erhöht [7, 8].

2.2 Ätiologie

Für die Pathogenese schizophrener Erkrankungen zeichnet ein komplexes Zusammenspiel mehrerer Faktoren wie genetischer Disposition, gestörte Hirnentwicklung Veränderungen von Neurotransmission und intrazellulärer Signaltransmission, von biographisch belastenden Lebensereignissen sowie dem Einfluss von Noxen verantwortlich (zusammengefasst in [9]). Darüber hinaus scheinen Störungen der Schlafarchitektur und der circadianen Rhythmik [10], immunologische, oxidative, Mikrobiom-assoziierte [11-13] und Umweltfaktoren [14] sowie anatomische Alterationen [15, 16] eine Rolle zu spielen, sodass ein multifaktorielles Geschehen i.S. einer Gen-Umwelt-Interaktion anzunehmen ist [17, 18]. Mittels genomweiter Assoziationsanalysen (GWAS) konnten mittlerweile zwar 270 distinkte

¹ Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in dieser Habilitationsschrift die Sprachform des generischen Maskulinums verwendet. Es sei darauf hingewiesen, dass die ausschließliche Verwendung der männlichen Form geschlechtsunabhängig verstanden werden soll und alle Geschlechter (m/w/d) inkludiert.

Genloci identifiziert werden, die mittel- oder unmittelbar mit schizophrenen Erkrankungen assoziiert sind. Diese erklären jedoch nur etwa 7,7% der beobachteten Varianzen [19], sodass man von einem multi-genetischen Erbgang und zusätzlich von Multikausalität ausgehen muss, was die Hoffnung auf eine zeitnahe Verfügbarkeit kausaler Therapien schmälert (vgl. 2.4).

2.3 Symptomatik und deren Relevanz

Während das aktuell gültige Klassifikationssystem International Classification of Diseases, 10th Revision (ICD-10) unterschiedliche Subtypen der Schizophrenie abgrenzt, verzichtet die noch nicht gültige ICD-11 mangels längsschnittlicher Symptomstabilität und prognostischer Validität auf die Definition unterschiedlicher Erkrankungs-Subtypen. Stattdessen führt sie, einem deskriptiven Ansatz folgend, unterschiedliche Qualifizierungsmerkmale („qualifier“) an, anhand derer die klinisch führende Symptomatik kodiert werden kann. Zu diesen zählen neben den hier aufgeführten Symptomkomplexen außerdem psychomotorische Symptome, die jedoch im Rahmen der vorgelegten Arbeit nicht näher untersucht wurden und auf deren Definition an dieser Stelle daher verzichtet wurde.

2.3.1 Positivsymptomatik

Während akuter Krankheitsepisoden treten bei Betroffenen eine Vielzahl typischer Symptome auf, die alle Bereiche des inneren Erlebens und der Wahrnehmung involvieren können und typischerweise mit Wahnerleben, Halluzinationen sowie Ich-Störungen einhergehen. Darüber hinaus kommt es zu einer Desintegration formaler Denkabläufe, die bis zur völligen Zerrahrenheit führen kann. Für diesen klinisch sehr prägnanten und auch für Außenstehende offensichtlichen Symptomenkomplex hat sich die Bezeichnung „Positivsymptomatik“ etabliert [20-22]. Das Vorliegen von Positivsymptomen geht für die Betroffenen mit einem teilweisen oder vollständigen Realitätsverlust einher und ist häufig verbunden mit starken Ängsten, erheblicher Desorganisation und massivem Leidensdruck. Darüber hinaus treten im Rahmen produktiv-psychotischen Erlebens häufig auch fremdaggressive Verhaltensweisen auf [23], die mitunter von forensisch-strafrechtlicher Relevanz sind.

2.3.2 Negativsymptomatik

Der Gruppe der Positivsymptome stehen die sog. „Negativsymptome“ gegenüber. Diese beinhalten Störungen von Antrieb (Avolition, von gr. *á* und lat. *volitio*), Willensbildung

(Abulie, von gr. *ἀβουλία*), sowie der Initiierung und Aufrechterhaltung sozialer Beziehungen (Asozialität, von gr. *ἀ* und lat. *socialis*) und werden von expressiven Defiziten in Form einer Sprachverarmung (Alogie, von gr. *ἀλόγος*) und Affektverflachung (Anhedonie, von gr. *ἀνήδονή*) begleitet [24]. Die Betroffenen sind oftmals nur unzureichend oder nicht mehr imstande, sich um ihre Alltagsbelange zu kümmern; die Fähigkeit zur Berufsausübung und sozialen Teilhabe ist beeinträchtigt, und Selbstvernachlässigung bis hin zur Verwahrlosung und Selbstgefährdung können die Folge sein. Wenngleich Negativsymptome in der klinischen Präsentation vermeintlich subtiler sind als Positivsymptome und subjektiv oftmals als weniger belastend wahrgenommen werden, ist ihre Behandlung zumeist sehr viel herausfordernder und korreliert aufgrund ihrer Implikation auf die Alltagsfunktionalität unmittelbar und besser als die Positivsymptomatik mit der langfristigen Prognose [25].

2.3.3 Kognitive Defizite

Störungen der Neurokognition im Rahmen schizophrener Erkrankungen sind häufig [26], weswegen immer wieder diskutiert wurde, sie als eigenständiges Diagnosekriterium heranzuziehen [27]. Kognitive Defizite betreffen unterschiedlichste kognitive Domänen wie Aufmerksamkeit, episodisches und Arbeitsgedächtnis, Reizverarbeitung, Sprachverständnis, Verarbeitungsgeschwindigkeit, Inhibition, Exekutivfunktionen sowie sozial-kognitive Prozesse [28, 29]. Trotz umfangreicher Forschungsbemühungen in den letzten drei Jahrzehnten, sind die zugrundeliegenden Mechanismen noch weitgehend unverstanden. Vermutet wird eine Netzwerkstörung zwischen dorsolateralem präfrontalem Kortex und anderen Hirnregionen, die u.a. Thalamus, Striatum und den parietalen Kortex umfassen, und die durch ein komplexes Zusammenspiel unterschiedlicher Neurotransmitter, u.a. von Glutamat und γ -Amino-Buttersäure (GABA), moduliert wird [30-32] (vgl. auch **3.6.1**). Kognitive Defizite treten bereits in der Frühphase des Krankheitsverlaufs auf [33], gelten als robustes Charakteristikum des prodromalen Hoch-Risiko-Syndroms [34] und sind eine zentrale Determinante bzgl. Lebensqualität und langfristiger Krankheitsprognose [35, 36].

2.3.4 Störungen der Affektregulation

Störungen der Affektregulation im Rahmen schizophrener Psychosen sind vielgestaltig. Hierbei ist zu unterscheiden zwischen einer Affektverflachung im Rahmen des schizophrenen Negativsyndroms (vgl. **2.3.2**), Ängsten, vermehrter Reizbarkeit sowie Stimmungsauslenkungen zum depressiven wie auch zum gehoben-gereizt-manischen Pol. Von besonderer klinischer Relevanz sind v.a. depressive Syndrome, die sowohl während der

Prodromalphase, im Rahmen der psychotischen Indexepisode, als auch als eigenständige depressive Episoden entweder postremissiv oder unabhängig von vorangegangenen psychotischen Krankheitsphasen auftreten können [37, 38]. Auf syndromaler Ebene bestehen erhebliche Überschneidungen zwischen Depression und Negativsymptomatik, sodass die differentialdiagnostische Abgrenzung oftmals herausfordernd ist. Dennoch ist eine eindeutige diagnostische Zuordnung von höchster Relevanz, da depressive Symptome lebenszeitlich nahezu jeden Patienten mit schizophrener Psychose betreffen [39], diese für die Betroffenen mit einer relevanten Beeinträchtigung der Lebensqualität [40] einhergehen und zu einem Anstieg der Suizidrate führen [41]. Längerfristig wirken sie sich außerdem ungünstig auf das psychosoziale Funktionsniveau sowie die Langzeitprognose aus [42].

2.4 Behandlungsstrategien und therapeutische Herausforderungen

Die zum Zeitpunkt der Datenerhebung für diese kumulative Habilitationsschrift gültige S3-Praxisleitlinie Schizophrenie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) aus dem Jahr 2006 formulierte als wesentliches Therapieziel den „von Krankheitssymptomen weitgehend freien, zu selbstbestimmter Lebensführung fähigen, therapeutische Maßnahmen in Kenntnis von Nutzen und Risiken abwägenden Patienten“ [43]. Hierzu wurde ein mehrdimensionales Therapiekonzept unter Anwendung „biologisch-somatischer, psychologisch-psychotherapeutischer sowie soziotherapeutisch-rehabilitativer Ansätze gleichermaßen“ postuliert, die „phasenspezifisch mit unterschiedlichem Akzent“ berücksichtigt werden sollten.

Wenngleich in der 2018 revidierten und seit 2019 gültigen Version der AWMF-Leitlinie Schizophrenie [44] der Focus vermehrt auf psychotherapeutische und psychosoziale Interventionen gelegt wurde, kam und kommt der Pharmakotherapie weiterhin eine zentrale Rolle in der Schizophreniebehandlung zu, da diese oftmals „erst den Zugang zu weitergehenden psycho- und soziotherapeutischen Maßnahmen eröffnen kann“ [43]. Pharmakologische Ansätze stützen sich primär auf den Einsatz antipsychotischer Substanzen (Antipsychotika, AP), die in Abhängigkeit von prädominanter Symptomatik (z.B. Agitation, Fremdgefährdung) ausgewählt und ggf. mit sedierenden Substanzen aus der Gruppe der Benzodiazepine kombiniert werden. AP galten 2006 dann als „optimal dosiert“, wenn „eine gute Wirkung auf das gesamte Spektrum der psychotischen Symptome mit differenziellem Schwerpunkt in der jeweiligen Krankheitsphase bei geringen Nebenwirkungen erreicht wird“

[43]. Problematisch in diesem Kontext ist, dass in klinischen Studien unterschiedlichste Response- und Remissionskriterien herangezogen werden [45], in Abhängigkeit von deren Auslegung zumindest 30% der Patienten nicht zufriedenstellend auf eine antipsychotische Monotherapie respondieren [46]. Hierbei nicht berücksichtigt sind außerdem persistierende Ängste, Negativsymptome, Einschränkungen der Neurokognition und Beeinträchtigungen der Lebensqualität [47, 48], sodass der tatsächliche Anteil therapierefraktärer Patienten vermutlich deutlich höher liegt und neueren Studien zufolge mit etwa 60% angegeben wird [49]. Dies stellt den Behandler vor erhebliche Herausforderungen, da er auch seinem therapieresistenten Patienten ein Behandlungsangebot unterbreiten möchte, das dann jedoch zumeist nicht mehr leitlinienkonform ist.

2.4.1 Produktiv-psychotische Symptome

Zur Therapie produktiv-psychotischen Erlebens empfehlen sowohl die Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) auf Basis der AWMF-Leitlinien [44] als auch internationale [50, 51] Fachgesellschaften eine antipsychotische Monotherapie in suffizienter Dosierung über einen hinreichend langen Zeitraum von mindestens 4-8 Wochen. Im Falle eines unzureichenden Therapieansprechens wird die Umstellung des AP auf ein Präparat mit anderem Wirkprofil empfohlen, welches dann ebenfalls entsprechend lange und in therapeutischer Dosis verabreicht werden muss, bevor dessen Wirksamkeit evaluiert werden kann. Im Falle eines fortbestehenden Therapieversagens wurde und wird zu einer Monotherapie mit dem Reserve-Präparat Clozapin (CLZ) geraten, wobei die Leitlinien keine Angaben dazu machen, wie im Falle von Kontraindikationen gegen bzw. Ablehnung einer CLZ-Therapie vorzugehen ist. Von der Kombination unterschiedlicher AP hingegen wurde und wird auch weiterhin aufgrund des Risikos von Wechselwirkungen, der möglichen Potenzierung von Nebenwirkungen sowie mangels Evidenz abgeraten [43].

Das Procedere einer Umstellung des pharmakotherapeutischen Behandlungsregimes ist zeitintensiv und birgt das Risiko der neuerlichen psychotischen Dekompensation sowohl während der medikamentösen Umstellungsphase als auch im Falle einer mangelnden Wirksamkeit der neu verabreichten antipsychotischen Substanz. Der Präparatewechsel kann außerdem den Verlust therapeutisch erwünschter, bspw. sedierender oder anxiolytischer, Effekte des initial verwendeten AP bedeuten. Darüber hinaus kommt bei einem Teil der betroffenen Patienten CLZ aufgrund von Kontraindikationen [52] oder patienteninhärenter

[53] bzw. behandlerseitiger [54, 55] Bedenken nicht zur Anwendung. In entsprechender Konstellation scheinen antipsychotische Kombinationstherapien zielführender. **Publikation I** (→ **3.1**) untersucht daher den hypothesengeleiteten, gezielten Einsatz eines zweiten AP (Amisulprid) mit synergistisch-komplementärem Wirkprofil ergänzend zur primären antipsychotischen Medikation mit Quetiapin bei Patienten, deren produktiv-psychotisches Erleben nur unvollständig remittiert war, die jedoch hinsichtlich anderer Parameter von der Behandlung profitierten, sodass das Absetzen der ersten Substanz eher eine Verschlechterung befürchten ließ.

2.4.2 Therapierefraktäre Ängste

Angst gehört zu den Kernsymptomen schizophrener Erkrankungen. Angst kann sowohl im Rahmen produktiv-psychotischen Erlebens als auch unabhängig davon auftreten und geht mit hohem persönlichem Leid sowie alltagsrelevanten Einschränkungen für die Betroffenen einher. Neben psychotherapeutischen Ansätzen bedarf es oft pharmakotherapeutischer Maßnahmen, wobei die Evidenz für den Einsatz von Benzodiazepinen, AP und anderweitigen Substanzen niedrig ist und sich auf wenige Fallberichte und Studien stützt [56]. Für unterschiedliche AP (Quetiapin, Olanzapin, Risperidon, Aripiprazol) ist eine substanzinhärente anxiolytische Wirkkomponente beschrieben [57]. Dennoch leiden bis zu 60% aller schizophren Erkrankten unter persistierenden Ängsten, die trotz Eskalation der antipsychotischen Therapie nur teilweise beherrschbar sind [58]. Selbst unter CLZ erlangen nur 30-60% der Patienten eine zufriedenstellende Symptomremission [59, 60], weswegen im klinischen Alltag regelmäßig Benzodiazepine zur symptomatischen Behandlung von Angst- und Anspannungszuständen verordnet werden. Die Evidenzlage insbesondere im Hinblick auf deren Langzeitverordnung ist dürftig [61], jedoch unterbleibt seitens der S3-Leitlinie Schizophrenie [44] ein konkreter Vorschlag zur weiteren Behandlungsoptimierung, sodass das Vorgehen im entsprechenden Falle der Erfahrung und subjektiven Einschätzung des jeweiligen Behandlers überlassen bleibt. Dies resultiert oftmals in einer nebenwirkungsbehafteten Polypharmazie [62] oder gar langfristigen Behandlung mit Benzodiazepinen – mit allen Konsequenzen vom Risiko additiver Nebenwirkungen [63] über eine Verschlechterung des kognitiven Funktionsniveaus [64] bis hin zur Abhängigkeitsentwicklung [65]. Aus diesem Grunde stellt sich die Notwendigkeit besser geeigneter Alternativen; ein entsprechender Ansatz diesbezüglich (Komedikation mit Pregabalin) wird in **Publikation II** (→ **3.2**) vorgeschlagen.

2.4.3 Depressive Symptome im Rahmen schizophrener Psychosen

Trotz der Häufigkeit depressiver Syndrome im Rahmen schizophrener Psychosen wurde in der bis 2018 gültigen AWMF-Behandlungsleitlinie aus Sorge vor einer Verschlechterung des psychotischen Syndroms vom Einsatz antidepressiv wirksamer Substanzen bei schizophren Erkrankten abgeraten und stattdessen eine Reevaluation und ggf. Optimierung des antipsychotischen Behandlungsregimes empfohlen [43]. Zwar hat diesbezüglich inzwischen ein Paradigmenwechsel stattgefunden, sodass die aktualisierte S3-Leitlinie inzwischen explizit zu einem Einsatz von Antidepressiva (AD) zur Depressionsbehandlung bei schizophrenen Psychosen rät [44]. Dennoch ist die Datenlage begrenzt und gründet meist auf älteren Substanzen und Forschungsergebnissen, wohingegen die Entwicklung von AD mit Mechanismen jenseits der serotonergen Neurotransmission weitgehend unberücksichtigt bleibt. In diesem Kontext problematisch ist zudem, dass Patienten mit Schizophrenien und anderen psychotischen Störungen systematisch aus Zulassungsstudien antidepressiver Medikamente ausgeschlossen werden, weswegen insbesondere für modernere Präparate keine Kenntnisse zu Wirksam- und Verträglichkeit im Kontext einer psychotischen Grunderkrankung vorliegen und entsprechende Behandlungen im Klinikalltag stets *off-label* erfolgen. Um die Evidenzlage der klinischen Realität anzupassen, hierdurch Erfahrungen hinsichtlich Wirksam- und Verträglichkeit zu prüfen und gleichzeitig das Risiko bzgl. psychotischer Dekompensationen besser beurteilen zu können, ist die systematische Untersuchung antidepressiver Substanzen bei Patienten mit schizophrener Grunderkrankung erforderlich. Entsprechende Ansätze (Kombination einer antipsychotischen Medikation mit Bupropion bzw. Agomelatin) werden mit den **Publikationen III (→ 3.3) und IV (→ 3.4)** verfolgt.

2.4.4 Rauchverhalten und Psychopharmakotherapie

Zigarettenrauchen stellt ein häufiges Phänomen in psychiatrischen Populationen dar [66], und der Zusammenhang von Rauchverhalten und Therapieansprechen auf unterschiedliche Psychopharmaka gilt mittlerweile als gesichert (zusammengefasst in [67]).

Durch Kopplung polyzyklischer aromatischer Kohlenwasserstoffe des Tabakrauchs an den Aryl-Hydrocarbon-Rezeptor und hieraus resultierender Aktivierung der Transkriptionsrate [68, 69], beschleunigt Zigarettenrauchen die Stoffwechselrate unterschiedlicher Oxidasen des Cytochrom-P-450-(CYP)-Systems. Hiervon betroffen ist insbesondere die Oxidase CYP1A2, in geringerem Ausmaß jedoch auch CYP1A1 sowie CYP2E1 [70, 71]. Dies birgt das

Risiko pharmakokinetischer Interaktionen mit unterschiedlichen AD wie Fluoxetin [72], Sertralin [73], Venlafaxin [74], Duloxetin [75], Mirtazapin [76], und Bupropion [77], sowie verschiedenen AP, hierunter v.a. CLZ und Olanzapin [78], was oftmals in einer reduzierten Wirksamkeit bis hin zum Wirkversagen sowie der Notwendigkeit einer Dosisanpassung resultiert.

Aus diesem Grunde ist es relevant, zu untersuchen, inwiefern die Wirksamkeit einer Medikation durch das Rauchverhalten beeinflusst wird. **Publikation V (→3.5)** ist die erste, die diesen Zusammenhang für Agomelatin, ein AD mit neuartigem Wirkmechanismus (s. **3.4.1**), evaluiert hat.

2.4.5 Kognitive Defizite

Die Behandlung kognitiver Symptome im Rahmen schizophrener Erkrankungen stellt eine der zentralen Herausforderung dar und basiert primär auf Methoden des Kognitionstrainings („kognitive Remediation“) sowie auf psychosozialen Behandlungsstrategien [79].

Ob und inwiefern AP einen unmittelbaren Effekt auf das kognitive Funktionsniveau haben, ist weiterhin Gegenstand der Diskussion, zumal Präparate mit anticholinergem Wirkprofil wie Olanzapin und CLZ, aber auch Biperiden, welches oftmals zur Behandlung extrapyramidalmotorischer Nebenwirkungen von AP zum Einsatz kommt, kognitive Funktionseinschränkungen ihrerseits verschlechtern können [80]. Metaanalysen fanden zwar geringe bis moderate Effekte zugunsten einer antipsychotischen Medikation, wobei große naturalistische Studien sowohl bei chronisch Kranken (CATIE) als auch bei Ersterkrankten (EUFEST) keine differenziellen Unterschiede in Abhängigkeit vom verwendeten Präparat aufzeigen konnten [81, 82]. Zwar ergab sich eine geringe Überlegenheit zugunsten von Präparaten mit geringerer D₂-Bindungsaffinität [83-86], jedoch war kein AP imstande, eine globale Besserung kognitiver Funktionen zu bewirken. Vielmehr kam es studienübergreifend nur zu Verbesserungen einzelner kognitiver Domänen.

Acetylcholinesterase-Inhibitoren [87] sowie Psychostimulanzien und Nootropika [88, 89] kamen zwar experimentell zur Anwendung, jedoch ohne überzeugende Wirkung und Evidenz.

Auch unterschiedliche AD wurden hinsichtlich ihrer kognitionsfördernden Eigenschaften in schizophrenen Kohorten untersucht [90], zogen jedoch einer jüngeren Metaanalyse zufolge nur geringe Effekte nach sich [91]. Dennoch ist die Add-On-Gabe von AD zusätzlich zur

vorbestehenden AP-Behandlung in Ermangelung geeigneterer Alternativen weiterhin gängige klinische Praxis zur Behandlung kognitiver Defizite bei schizophrenen Patienten und begründet das Interesse an weiterführenden Untersuchungen. In **Publikation VI** (→ 3.6) wird daher erstmals der Effekt des Antidepressivums Agomelatin auf das Kognitionsniveau bei Menschen mit schizophrener Psychose untersucht.

3. Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse und kritische Würdigung der eigenen Originalarbeiten

Die vorliegenden Arbeiten untersuchen unterschiedliche pharmakotherapeutische Strategien (Kombination komplementär wirksamer AP; Augmentation mit Pregabalin; Add-On-Behandlung mit AD mit innovativen Wirkprofilen) in Populationen schizophrener Erkrankter hinsichtlich ihrer Wirksamkeit auf therapierefraktäre psychotische Symptome und Ängste, depressive Symptome sowie das kognitive Funktionsniveau. Außerdem wurde die Wirksamkeit eines AD in Abhängigkeit vom Rauchverhalten des Nutzers evaluiert.

Zur psychometrischen Datenerhebung kamen etablierte und gut validierte Fremdbeurteilungsskalen zum Einsatz, die durch in der Schizophreniebehandlung erfahrene und spezifisch trainierte Ärzte angewendet und ausgewertet wurden. Sämtliche Erhebungen wurden am Zentralinstitut für Seelische Gesundheit in Mannheim durchgeführt und unterlagen ausnahmslos den Prinzipien der Guten klinischen Praxis (ICH-GCP) gemäß Deklaration von Helsinki in ihrer letzten Revision von 2013 [92].

3.1 Einsatz eines Antipsychotikums mit komplementärem Wirkmechanismus bei unzureichender Remission psychotischen Erlebens unter Quetiapin-Monotherapie

Quetiapine combined with amisulpride in schizophrenic patients with insufficient responses to quetiapine monotherapy. Englisch S, Enning F, Grosshans M, Marquardt L, Waltereit R, Zink M. Clin Neuropharmacol; 33(5): 227-9 (2010a).

3.1.1 Hintergrund der Studie

Zum theoretischen Hintergrund dieser Untersuchung und die zum Zeitpunkt der Datenerhebung (2010) gültigen AWMF-Praxisleitlinien Schizophrenie sei auf Abschnitt **2.4.1** verwiesen. Damals wurde im Falle therapierefraktärer psychotischer Symptome unter antipsychotischer Monotherapie die Umstellung auf ein ebenfalls monotherapeutisch verabreichtes AP mit anderem Wirkprofil [43] empfohlen, wohingegen von Kombinationsstrategien abgeraten wurde.

Dieses Vorgehen kann problematisch sein, wenn ein Patient von bestimmten Medikationseffekten profitiert, auch welche man im Zuge einer empfohlenen Umstellung des Behandlungsregimes verzichten müsste. In derartiger Konstellation kann eine gezielte Amplifikation des Rezeptorprofils durch synergistisch wirksame Präparate sinnvoll sein, wobei die Datenlage diesbezüglich zum Zeitpunkt dieser Publikation unzureichend war.

Das Ziel der vorliegenden Fallserie war daher zu untersuchen, ob Patienten mit Teilremission unter Quetiapin (QTP), einem AP mit zwar breitem Rezeptorspektrum, jedoch vernachlässigbarer Affinität zu Dopaminrezeptoren [93], von einer gezielten Add-On-Behandlung mit Amisulprid (AMS), einem selektiven Antagonisten an dopaminergen D₂/D₃-Rezeptoren v.a. im limbischen System [94], profitieren.

3.1.2 Methodik

Sechs aufeinanderfolgende, stationär behandelte Patienten (♂ : ♀ = 1 : 5), die von einer durchschnittlich 135 Tage andauernden QTP-Monotherapie zwar profitierten, deren produktiv-psychotisches Erleben hierunter jedoch trotz suffizienter Serumspiegel (405 µg/L) nur teilremittiert war, erhielten eine ergänzende Behandlung mit AMS. Die Behandlung mit QTP wurde in stabiler Dosierung (mittlere Tagesdosis: 783 mg) fortgeführt; ebenso wurde die übrige vorbestehende Dauermedikation (L-Thyroxin: n=1; Lamotrigin: n=1; Venlafaxin+ Mirtazapin: n=1) über den gesamten Beobachtungszeitraum unverändert beibehalten.

Beginnend mit einer Tagesdosis von 100 mg, wurde AMS sukzessive auf therapeutisch wirksame Serumspiegel titriert. Sowohl vor Therapiebeginn mit AMS als auch nach einer Beobachtungsdauer von 8 Wochen erfolgte eine psychometrische Untersuchung mittels Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia (PANSS) [95] zur Quantifizierung psychotischer Symptome, sowie mit der Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS) [96] zur Objektivierung depressiver Beschwerden.

Neben regelmäßigen laborchemischen und EKG-Verlaufskontrollen wurden spontan vorgebrachte Nebenwirkungen dokumentiert; ergänzend kamen Skalen zur standardisierten Erhebung extrapyramidalmotorischer (Simpson-Angus-Scale (SAS) [97]) sowie nicht-neurologischer (Antipsychotic Non-Neurological Side-Effects Rating Scale (ANNSERS) [98]) Arzneimittelleffekte zum Einsatz.

Die statistische Auswertung erfolgte mittels nicht-parametrischer Methodik (Mann-Whitney U-Test) anhand des Statistical Package for Social Sciences (SPSS), Version 18.

3.1.3 Ergebnisse

Unter Zugabe von AMS in einer mittleren Tagesdosis von 466,7 mg (durchschnittlicher Serumspiegel hierunter: 132,1 µg/L; Referenzbereich 100-320 µg/L) kam es bei allen Patienten zu einer statistisch hoch signifikanten und klinisch relevanten Besserung mit nahezu vollständiger Remission produktiv-psychotischen Erlebens gemäß der PANSS-Subskala für Positivsymptome (PANSS_{pos}; $p \leq 0,004$). Parallel hierzu wurde ein Rückgang sowohl der globalen Psychopathologie (PANSS_{GP}; $p \leq 0,004$) als auch begleitender depressiver Symptome (CDSS; $p \leq 0,036$) sowie ein trendweiser Rückgang des schizophrenen Negativsyndroms ((PANSS_{neg}; $p \leq 0,092$) beobachtet (s. **Abbildung 1**):

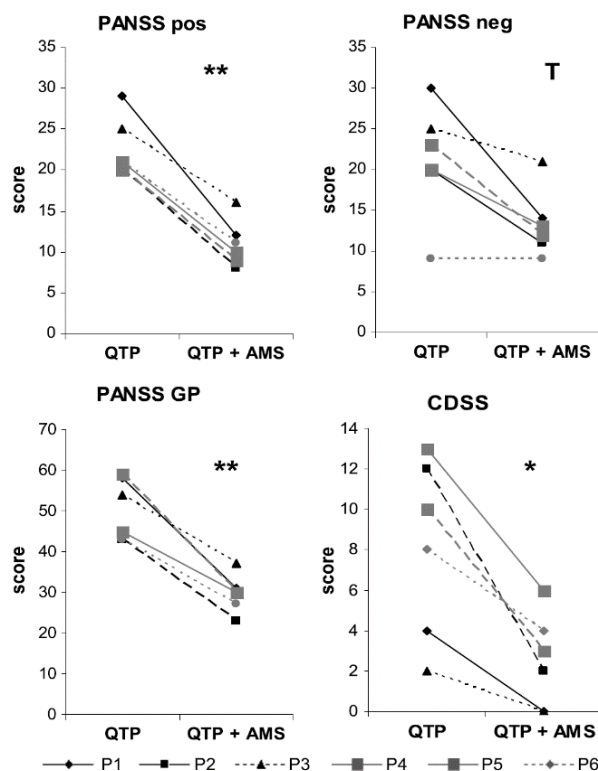


Abbildung 1 (entspricht **Abb. 1** aus *Englisch et al., 2010a [99]*): Patientenindividuelle Änderungen psychopathologischer Parameter vor und nach zusätzlicher Gabe von AMS. Statistisch signifikante Änderungen sind folgendermaßen markiert: * $p \leq 0,05$ und $p \leq 0,01$; eine trendweise Veränderung wurde mit „T“ gekennzeichnet. Abkürzungen: AMS – Amisulprid; CDSS – Calgary Depression Scale for Schizophrenia; PANSS – Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia; QTP – Quetiapin.

Drei Patienten hatten aufgrund psychotischer Ängste initial eine anxiolytische Bedarfsmedikation mit Benzodiazepinen erhalten; diese konnte in sämtlichen Fällen im

Laufe der Add-On-Behandlung mit AMS abgesetzt werden. Darüber hinaus ermöglichte die dargelegte psychopathologische Befundstabilisierung bei allen Patienten den Übergang in ein ambulantes Behandlungssetting während des Beobachtungszeitraums.

AMS erwies sich in Kombination mit QTP als gut verträglich. Subjektiv wurden keine Nebenwirkungen berichtet. Die mittels Fremderhebungsbögen ermittelten nicht-neurologischen Arzneimittelwirkungen zeigten sich im Behandlungsverlauf rückläufig, und Beeinträchtigungen der Extrapyramidalmotorik verblieben auf sehr mildem Niveau stabil. Laborchemisch wurde ein statistisch signifikanter, klinisch jedoch asymptomatischer Anstieg des Serum-Prolaktins nachgewiesen (Ausgangswert 43 µg/L; zu Ende des Beobachtungszeitraums 163 µg/L; $p \leq 0,078$); der mittlere Body-Mass-Index (BMI) stieg im Behandlungsverlauf von 24,9 kg/m² auf 29,0 kg/m² an. Hinweise auf pharmakokinetische Interaktionen zwischen QTP und AMS ergaben sich nicht.

3.1.4 Diskussion

Wenngleich diese Fallserie aufgrund ihrer geringen Kohortengröße keine generalisierbaren Aussagen zulässt und infolge ihres offen-prospektiven Designs nur über eine geringe Evidenz verfügt, so konnte im Sinne einer *Proof-of-Concept*-Erhebung dennoch gezeigt werden, dass Kombinationsstrategien in der Schizophreniebehandlung – abweichend von der damals gültigen Behandlungsleitlinie [43] – durchaus zielführend sein können.

Um den Patienten nicht dem Risiko additiver Nebenwirkungen auszusetzen, ist es hierbei unerlässlich, die pharmakodynamischen Eigenschaften der eingesetzten Präparate zu berücksichtigen und AP mit komplementärem Wirkprofil zu wählen:

Gemeinsam mit Olanzapin und CLZ gehört Quetiapin zur Familie der trizyklischen AP, die sich durch ein sehr breites Rezeptorprofil mit v.a. anticholinergen, antihistaminergen und z.T. antiserotonergen Eigenschaften auszeichnen, jedoch nahezu keinen Einfluss auf die dopaminerge Neurotransmission haben [100]. Sie alle verfügen über ähnliche klinische Charakteristika, die neben der primär antipsychotischen Wirkung insbesondere affektstabilisierende sowie sedierende und schlafanstoßende Effekte umfassen. Diese werden in Abhängigkeit von der klinischen Präsentation des Patienten in der Regel gezielt therapeutisch genutzt, sodass die seitens der Fachgesellschaften empfohlene Umstellung des antipsychotischen Behandlungsregimes im Falle einer mangelnden Therapieresponse auch den Verlust der dargelegten gewünschten Effekte zur Folge hätte.

Um dies zu vermeiden, scheint es im Fall einer unzureichenden Wirksamkeit trizyklischer AP plausibel, mittels selektiv Dopamin-antagonistischer Substanzen eine Amplifikation des Rezeptorprofils zu bewirken. Basierend auf diesen Überlegungen, war in der Vergangenheit bereits der supplementäre Einsatz von Sulpirid [101], AMS [102] und Risperidon [103] jeweils in Kombination mit CLZ erfolgreich angewandt worden.

Unsere Fallserie war die erste und ist bis dato die einzige Erhebung, welche die oben dargelegte Hypothese nun in einem kleinen Kollektiv von Patienten mit QTP-Monotherapie untersuchte. Hierin zeigte sich eine Remission zuvor therapierefraktärer Symptome bei guter Verträglichkeit. Die vermutlich bedeutsamste Nebenwirkung bestand in einem klinisch asymptomatischen Prolaktinanstieg, der vermutlich auf den antidopaminergen AMS-Effekt zurückzuführen war. Darüber hinaus kam es während des Beobachtungszeitraums zu einem Gewichtsanstieg, wobei aufgrund des nicht-kontrollierten Studiendesigns unklar ist, ob es sich dabei um einen Zufallsbefund, einen Medikamenteneffekt oder um eine Folge der zumindest initial gegebenen Hospitalisierung mit vermutlich reduziertem Aktivitätsniveau handelte. Prinzipiell ist das Risiko additiver Nebenwirkungen bei Kombinationstherapien gegeben und sollte streng berücksichtigt werden. So ist eine medikamentös induzierte Gewichtszunahme nicht unwahrscheinlich, zumal auch für AMS eine Gewichtszunahme beschrieben wird, wobei diese geringer ausgeprägt ist als bei trizyklischen AP incl. QTP [104, 105]. Ob und inwiefern vor diesem Hintergrund die spezielle Kombination aus QTP und AMS eine Rolle in der Schizophreniebehandlung spielt und wie deren Sicherheit einzuschätzen ist, muss mittels randomisierter und verblindeter klinischer Studien evaluiert werden.

3.2 Pregabalin als Augmentationsstrategie bei therapierefraktären psychotischen Ängsten bei Patienten mit schizophrener Psychose

Augmentation with pregabalin in schizophrenia. Englisch S, Esser A, Enning F, Hohmann S, Schanz H, Zink M. J Clin Psychopharmacol; 30(4): 437-40 (2010b).

3.2.1 Hintergrund der Studie

Zum Hintergrund dieser Studie, den Risiken einer längerdauernden Verordnung von Benzodiazepinen zur Anxiolyse sowie der Notwendigkeit geeigneterer Alternativen sei auf **2.4.2** verwiesen.

Bei Pregabalin (PGB) handelt es sich um ein Analogon des inhibitorischen Neurotransmitters GABA, das zur Stoffgruppe der Antikonvulsiva zählt. Neben der adjuvanten Therapie komplex-fokaler Anfälle besitzt PGB sowohl europaweit als auch in den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) die Zulassung zur Behandlung peripher-neuropathischer Schmerzen [106, 107]; in den USA darf die Substanz außerdem zur Schmerzlinderung bei Fibromyalgie eingesetzt werden [108]. Zusätzlich zu Indikationen auf neurologischem Fachgebiet, ist PGB in Europa auch zur Therapie der generalisierten Angststörung zugelassen [109, 110], was das Interesse am Einsatz auch bei anderen psychiatrischen Krankheitsbildern begründet, die Ängste zu ihren Kernsymptomen zählen.

So wurde die Wirksamkeit von PGB in randomisiert-kontrollierten Studien auch bei sozialer Phobie [111, 112] und – als Augmentationsstrategie – bei posttraumatischer Belastungsstörung [113] gezeigt, wobei für beide Krankheitsbilder keine Zulassung besteht. Darüber hinaus existierte zum Zeitpunkt dieser Datenerhebung (2009) eine Kasuistik über einen Patienten mit paranoider Schizophrenie, dessen bis dato unter CLZ-Behandlung nicht beherrschbare Ängste nach Add-On-Gabe von PGB vollständig remittierten [114]. Weitere Erfahrungen zum Einsatz von PGB bei schizophrenen Erkrankungen lagen zum damaligen Zeitpunkt jedoch nicht vor, sodass diese Fallserie die erste war, die sich systematisch der Fragestellung widmete, ob therapierefraktäre Ängste bei schizophrenen Psychosen durch eine Augmentation mit PGB gelindert werden können.

3.2.2 Methodik

Elf konsekutive Patienten mit unzureichender Remission krankheitsassoziierter Ängste bei paranoider Schizophrenie (n = 10) bzw. schizoaffektiver Störung (n = 1) erhielten PGB ergänzend zu ihrer vorbestehenden antipsychotischen Medikation. Die hierbei beobachteten Ängste waren unterschiedlicher Natur und beinhalteten neben einer unzureichenden Remission wahnhafter Symptome (n=8) auch soziophobe Ängste und Panikattacken (n=9) sowie Ängste im Rahmen eines depressiven Syndroms (n=4).

Die Patientenkohorte war durchschnittlich 36,3 Jahre alt, litt seit 10,8 Jahren an einer schizophrenen Psychose und hatte im Mittel vier frühere psychotische Episoden. Weitere Patientencharakteristika sind in **Tabelle 1** zusammengefasst:

Sex (Age, y)	Baseline			Augmented Treatment					
	Antipsychotic Treatment	Dose, mg/d (Serum Levels, µg/L)	Comedication	Pregabalin, mg/d	Period, wk	Antipsychotic Treatment	Dose, mg/d (Serum Levels, µg/L)	Comedication	Discontinued Substances
M (30)	OLZ	35 (35.2)	AMS (800 mg, 45 µg/L), Lorazepam	225	8	OLZ	35 (29.2)	AMS (800 mg, 56 µg/L)	Lorazepam
M (30)	CLZ	450 (340)	—	300	8	CLZ	450 (260)	—	—
F (45)	OLZ	25 (51.2)	Valproic acid	225	7	OLZ	20 (21.6)	Valproic acid	—
M (39)	APZ	45 (508)	Diazepam	225	5	APZ	30 (419)	—	Diazepam
F (40)	CLZ	600 (540)	Citalopram, Lorazepam, Amitriptylin	300	8	CLZ	400 (230)	Citalopram	Lorazepam, Amitriptylin
M (50)	CLZ	700 (450)	—	300	7	CLZ	700 (410)	—	—
F (28)	OLZ	30 (61)	APZ (15 mg, no serum level), Lorazepam	300	5	OLZ	20 (51.3)	APZ (15 mg, 215 µg/L)	Lorazepam
F (38)	OLZ	30 (35.1)	Clonazepam	600	8	OLZ	20 (38.7)	—	Clonazepam
M (39)	OLZ	30 (85)	Mirtazapine	300	6	OLZ	20 (58.6)	Mirtazapine	—
F (25)	CLZ	300 (140)	—	300	6	CLZ	300 (240)	—	—
M (35)	CLZ	600 (450)	Bromperidol, Mirtazapin	375	6	CLZ	600 (300)	Mirtazapine	Bromperidol

The table summarizes age, sex, antipsychotic treatment (including serum levels), and comedication before and after pregabalin augmentation.
AMS indicates amisulpride; APZ, aripiprazole; CLZ, clozapine; F, female; M, male; OLZ, olanzapin.

Tabelle 1 (entspricht Tab. 1 aus Englisch et al., 2010b [115]): Patientencharakteristika (Alter, Geschlecht) und jeweilige Pharmakotherapie (Antipsychotika, Begleitmedikation) vor und nach Augmentation mit Pregabalin. Abkürzungen: AMS – Amisulprid; APZ – Aripiprazol; CLZ – Clozapin; F – weiblich; M – männlich; OLZ – Olanzapin.

Zu Beginn der Behandlung mit PGB war die antipsychotische Medikation bei allen Patienten über mindestens zwei Wochen stabil dosiert mit Serumspiegeln im jeweils therapeutischen Bereich. Drei Patienten erhielten eine Kombinationsbehandlung mit zwei unterschiedlichen AP; bei drei Patienten war im Vorfeld ein frustraner Therapieversuch mit einem AD unternommen worden. Fünf Patienten waren zu Beginn des Beobachtungszeitraums außerdem auf eine anxiolytische Behandlung mit Benzodiazepinen angewiesen, deren Ausschleichen zuvor bei allen fünf Patienten an einer Wiederzunahme ihrer Ängste gescheitert war.

Die Probanden wurden sowohl vor Beginn der PGB-Behandlung als auch nach einem Beobachtungszeitraum von 5-8 Wochen umfangreich psychometrisch charakterisiert. Neben der PANSS [95] zur Evaluation schizophreientypischer Symptome sowie der CDSS [96] zur Quantifizierung depressiver Beschwerden, kam außerdem die Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS) [116] zur Evaluation des schizophrenen Negativsyndroms zum Einsatz. Das Ausmaß der Ängstlichkeit einschließlich einhergehender Vegetativsymptome wurde standardisiert mittels der Hamilton Anxiety Scale (HAMA) [117, 118] erhoben.

Analog zu 3.1.2 wurde auch im Rahmen dieser Untersuchung das Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen engmaschig monitoriert und mittels SAS [97] und ANNSERS [98] standardisiert erfasst. Darüber hinaus erfolgten regelmäßige Sicherheitsuntersuchungen in Form von Vitalzeichen- und Gewichtskontrollen, EKG, EEG sowie Laborkontrollen, die neben hämatologischen Parametern auch die Leber-, Nieren- und Schilddrüsenfunktion umfassten.

Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS, Version 16.0. Mittelwertsvergleiche vor und nach PGB-Behandlung wurden mittels zweiseitiger t-Tests kalkuliert; die Effektstärken wurde mit der Cohen's d-Statistik berechnet.

3.2.3 Ergebnisse

Beginnend mit einer Tagesdosis von 75 mg, wurde PGB nach klinischem Erfordernis auf eine durchschnittliche Dosierung von 313,6 mg/d aufdosiert. Hierunter erfuhren die Patienten eine statistisch sowie klinisch hoch signifikante Besserung ihrer Ängste (HAMA: $p=0,007$; prä-post-Effektstärke 1,2), was von einer relevanten Stimmungsaufhellung (CDSS: $p=0,002$; prä-post-Effektstärke 1,6) begleitet war (s. **Abbildung 2 A**). Parallel hierzu kam es zu einer hoch signifikanten Linderung der psychotischen Primärsymptomatik, die sich auf sämtlichen Subskalen der PANSS (PANSS_{pos}: $p\leq 0,009$, Effektstärke 1,3; PANSS_{neg}: $p\leq 0,093$, Effektstärke 0,8; PANSS_{GP}: $p\leq 0,000$, Effektstärke 2,1) ebenso wie im Gesamtscore (PANSS_{Total}: $p\leq 0,000$, Effektstärke 1,8) widerspiegelte (vgl. **Abbildung 2 B**) und die insbesondere auch zuvor therapierefraktäre psychotische Symptome betraf.

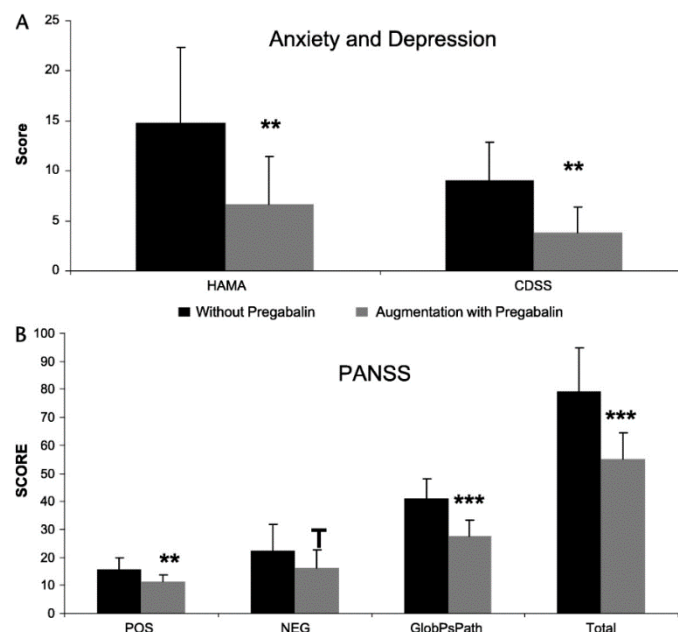


Abbildung 2 (entspricht **Abb. 1** aus *English et al., 2010b* [115]): Therapieeffekte vor und nach Augmentationsbehandlung mit Pregabalin. Die Balkendiagramme stellen die Mittelwerte dar; die Streubalken die Standardabweichungen. Das Signifikanzniveau ist folgendermaßen dargestellt: ** $p\leq 0,01$; *** $p\leq 0,001$; T = Trend ($p\leq 0,1$). Abkürzungen: CDSS – Calgary Depression Scale for Schizophrenia; GlobPsPath – PANSS-Subskala für Globale Psychopathologie; HAMA – Hamilton Anxiety Scale; NEG – PANSS-Subskala für Negativsymptome; PANSS – Positive and Negative Syndrome Scale; POS – PANSS-Subskala für Positivsymptome.

Der verzeichnete Therapieerfolg ermöglichte nicht nur in sämtlichen Fällen das Absetzen der anxiolytischen Begleitmedikation mit Benzodiazepinen ohne neuerliche Symptomverschlechterung, sondern erlaubte im Falle antipsychotisch mehrfach behandelter Patienten auch die Reduktion der antipsychotischen Medikation um durchschnittlich 17% Chlorpromazin-Äquivalente. In einem Fall konnte die Kombinationsbehandlung (Bromperidol+CLZ) sogar zugunsten einer CLZ-Monotherapie beendet werden.

Nebenwirkungen wurden seitens der Patienten nicht spontan vorgetragen. Die Extrapyramidalmotorik zeigte einen in dezenter Ausprägung stabilen Verlauf, wohingegen nicht-neurologische Nebenwirkungen eine signifikante Besserung erfuhren. Laborchemische Veränderungen oder Hinweise auf pharmakokinetische Interaktionen ließen sich während des Beobachtungszeitraums keine nachweisen, jedoch stieg der BMI von 27,2 kg/m² bei Behandlungsbeginn auf 28,2 kg/m² zu Abschluss des Beobachtungsintervalls an.

3.2.4 Diskussion

Diese prospektive Fallserie ist die erste, die sich mit der Frage auseinandersetzt, ob der Einsatz von PGB bei therapierefraktären Ängsten im Rahmen einer schizophrenen Psychose zielführend sein kann. Wenngleich die geringe Gruppengröße keine Verallgemeinerung zulässt, wurden alle Vorkehrungen zur Minimierung konfundierender Medikamenteneffekte getroffen: Die vorbestehende Psychopharmakotherapie war vor Eindosierung von PGB über einen Zeitraum von mindestens zwei Wochen stabil dosiert, befand sich ausnahmslos im therapeutischen Wirkungsbereich und wurde über das gesamte Beobachtungsintervall in unveränderter Dosierung beibehalten. Somit kann ein verspätet einsetzender antipsychotischer Effekt weitestgehend ausgeschlossen werden. Darüber hinaus wurde auf die *de-novo*-Gabe weiterer psychotroper Medikamente verzichtet, sodass die beobachteten psychopathologischen Veränderungen mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit auf den Einsatz von PGB zurückzuführen sind. Zwar überschätzen die errechneten Wirkstärken angesichts der kleinen Kohortengröße, des offen-prospektiven Designs sowie eines nicht auszuschließenden Erwartungs- und Beobachtungsbias vermutlich den tatsächlichen Medikamenteneffekt; dennoch scheint ein ausschließlicher *placebo*-Nutzen angesichts einer Response-Rate von 100% eher wenig plausibel. Gestützt wird diese Vermutung einerseits durch das ausnahmslos erfolgreiche Absetzen von Benzodiazepinen, welches vor Behandlungsbeginn mit PGB in sämtlichen Fällen gescheitert war, sowie andererseits durch die Dosisreduktion im Falle antipsychotischer Kombinationstherapien,

ohne dass es hierdurch zu einer neuerlichen Destabilisierung der Psychopathologie gekommen wäre. Daher lohnt eine Betrachtung des Wirkmechanismus von PGB:

PGB entfaltet seine Wirkung weder über eine Bindung an GABA-Rezeptoren, noch interferiert es mit der Aufnahme oder dem Abbau von GABA. Stattdessen bindet es hoch selektiv und mit hoher Affinität an die $\alpha_2\delta_1$ - und $\alpha_2\delta_2$ -Untereinheiten präsynaptischer spannungsabhängiger Kalziumkanäle [119] und vermindert hierdurch den intrazellulären Kalziumeinstrom. Dies wirkt sich modulierend auf die Freisetzung exzitatorischer Neurotransmitter, insbesondere von Glutamat, in kortikalen Arealen sowie in Bulbus Olfaktorius, Hypothalamus, Hippocampus, Kleinhirn und Rückenmark aus [120, 121].

Der Glutamathypothese der Schizophrenie folgend, liegt psychotischen Krankheitsbildern primär eine N-methyl-D-aspartat (NMDA)-vermittelte Unterfunktion zugrunde [122]. Diese wird durch PGB nicht korrigiert, sodass nicht von einer intrinsisch antipsychotischen Wirksamkeit, sondern einem primär anxiolytischen Effekt auszugehen ist. Dementsprechend war auch im Tierversuch nach PGB-Gabe zwar ein Rückgang Ketamin-induzierter Antriebsstörungen zu beobachten, wohingegen stereotype Verhaltensweisen durch PGB nicht beeinflusst wurden [123].

Grundsätzlich sollte bei der Verordnung von PGB das Risiko einer Abhängigkeitsentwicklung berücksichtigt werden [124, 125]. Inwiefern dieses bei unseren Patienten zum Tragen kam, kann angesichts der kurzen Beobachtungsdauer von 5-8 Wochen nicht beurteilt werden. Zumindest war es jedoch möglich, ausnahmslos alle Patienten während des Beobachtungszeitraums von Benzodiazepinen zu entwöhnen – einer Substanzklasse, die zusätzlich zu ihrem Abhängigkeitspotential auch kognitionsmindernde Eigenschaften besitzt [126, 127], was angesichts der krankheitsinhärent reduzierten kognitiven Leistungsfähigkeit schizophrener Patienten (vgl. **2.3.3**) ungünstig ist. PGB hatte im doppelblinden Design bei einer Patientenkohorte mit generalisierter Angststörung zu geringeren Relapse-Zahlen und weniger Ängsten beim Ausschleichen von Benzodiazepinen geführt als *placebo* [128], und eine jüngere Cochrane-Analyse identifizierte Pregabalin als potentiell Auxilium zur Benzodiazepin-Reduktion, beklagte jedoch die geringe Verfügbarkeit qualitativ hochwertiger Studien zur Thematik [129].

PGB erwies sich in unserer Kohorte als überwiegend gut verträglich; insbesondere traten keine sedierenden Effekte auf. Jedoch kam es zu einer deutlichen Gewichtszunahme von

durchschnittlich 3,2 kg während des Beobachtungszeitraums, deren ätiologische Zuordnung (PGB-Effekt vs. vorbestehende antipsychotische Pharmakotherapie vs. Folge reduzierter körperlicher Aktivität im Rahmen des stationären Behandlungssettings) nicht möglich war. Zumindest existieren Berichte über PGB-assoziierte Gewichtszunahmen [130], sodass insbesondere in Kombination mit AP mit antihistaminergem Wirkprofil [131] aufgrund additiver Effekte zur Vorsicht geraten werden muss.

Anzeichen für pharmakokinetische Wechselwirkungen fanden sich in dieser Kohorte nicht, was wir zum Zeitpunkt der Publikation auf die rein renale Exkretion von PGB [132] und das damit geringe Interaktionsrisiko mit den überwiegend hepatisch metabolisierten AP zurückführten. Jedoch ergaben sich bei einem weiteren Patienten, den wir nach Abschluss dieser Fallserie mit PGB behandelten, erstmals Hinweise auf pharmakokinetische Interaktionen zwischen PGB und CLZ i.S. eines CLZ-Spiegelanstiegs [133]. Dieser Effekt wurde inzwischen mehrfach reproduziert und publiziert [134, 135], ohne dass der zugrundeliegende Mechanismus abschließend verstanden wäre. Dies legt nahe, dass bei Komedikation schizophrener Patienten mit PGB regelmäßige Serumspiegelkontrollen durchgeführt und die AP-Dosierung ggf. angepasst werden sollten.

3.3 Bupropion zur Behandlung depressiver Episoden bei Patienten mit schizophrener Grunderkrankung

Bupropion for depression in schizophrenia. Englisch S, Inta D, Eßer A, Zink M. Clin Neuropharmacol 33(5): 257-9 (2010c).

3.3.1 Hintergrund der Studie

Das Rational für die Untersuchung antidepressiver Substanzen mit Wirkmechanismen jenseits der serotonergen Neurotransmission wurde in **2.4.3** dargelegt.

Bei Bupropion (BUP) handelt es sich um ein Phenylaminoketon-Derivat, welches selektiv die Wiederaufnahme von Dopamin und Noradrenalin hemmt [136] und darüber hinaus als nicht-kompetitiver Antagonist an zentralen nikotineren Acetylcholin-Rezeptoren wirkt [137]. Aufgrund dieses einzigartigen Rezeptorprofils hat sich BUP in zahlreichen Studien in rein depressiven Populationen als wirksames Antidepressivum mit günstigem

Nebenwirkungsprofil erwiesen [138] und wird außerdem zur Raucherentwöhnung eingesetzt [139, 140].

Produktiv-psychotisches Erleben im Rahmen schizophrener Psychosen gilt gemäß Dopaminhypothese der Schizophrenie als Folge einer dopaminergen Überstimulation [141]. Angesichts mehrerer Kasuistiken über BUP-assoziierte Psychosen (vgl. **4.3.4**) wurde der Einsatz von BUP bei schizophrener Erkrankung daher lange Zeit kritisch bewertet. Dennoch scheint ein pro-dopaminerges Wirkansatz in der Schizophreniebehandlung durchaus plausibel (und wird mit Aripiprazol und anderen Dopamin-Partialagonisten inzwischen auch therapeutisch angewandt [142]): Der modifizierten Dopaminhypothese zufolge, gilt eine erhöhte präsynaptische Dopaminausschüttung im Striatum [143] zwar weiterhin als verantwortlich für sog. „Positivsymptome“; demgegenüber ist aber die Dopamintransmission insbesondere in kortikalen Arealen vermindert [144]. Die kortikale dopaminerge Neurotransmission ihrerseits interagiert mittels komplexer funktionaler Netzwerke mit Mittelhirn und Striatum und ist hierdurch unmittelbar in die Planung und Ausführung von Bewegungen, in Reward-Kreisläufe, die Generierung und Aufrechterhaltung von Antrieb und Aktivität sowie die Regulation höherer kognitiver Funktionen involviert [145-149].

All diese Funktionen sind sowohl bei depressiven Erkrankungen, als auch im Rahmen des schizophrenen Negativsyndroms beeinträchtigt, weswegen Becker und Dufresne bereits 1982 postulierten, dass BUP als zentral dopaminerg stimulierendes Agens „hilfreich in der Behandlung von desillusionierten, entfremdeten, apathischen oder anhedonen Schizophrenie-Patienten“ sein könnte [150].

Wenngleich BUP mittlerweile auch erfolgreich zur Raucherentwöhnung bei Patienten mit schizophrener Psychose zum Einsatz kam (vgl. **4.3.4**), war die antidepressive Wirksamkeit bei schizophrenen Patienten bis dato (2010) nie untersucht worden. Diese Publikation widmet sich daher erstmals der Frage, ob depressive Patienten mit schizophrener Grunderkrankung ebenfalls von einer Behandlung mit BUP profitieren können.

3.3.2 Methodik

Fünf konsekutive Patienten mit behandlungsbedürftiger Depression bei schizophrener Grunderkrankung (paranoide Schizophrenie: n=2; schizoaffektive Störung: n=3) wurden

ergänzend zu ihrer antipsychotischen Medikation mit BUP in retardierter Darreichungsform (Elontril®) behandelt. Zu Behandlungsbeginn war das produktiv-psychotische Erleben bei allen Patienten weitgehend remittiert (PANSS_{pos} ≤ 15 P.); das antipsychotische Behandlungsregime war über mind. 14 Tage stabil auf therapeutische Wirkspiegel eingestellt, und anamnestische Hinweise auf ein erhöhtes Anfallsrisiko ergaben sich bei keinem der Patienten.

Das Patientenkollektiv litt im Durchschnitt seit 11,2 Jahren an einer schizophrenen Erkrankung und hatte in der Vergangenheit durchschnittlich 2,2 psychotische sowie 3,0 depressive Episoden erlitten. Weitere Charakteristika sind in **Tabelle 2** dargestellt:

Age (Sex)	Diagnosis (International Statistical Classification of Diseases, 10th Revision)	Before Add-On of Bupropion		During Bupropion Treatment		
		Medication: Daily Dose (Serum Level)	Comedication (Daily Dose)	Medication: Daily Dose (Serum Level)	Comedication (Daily Dose)	Bupropion: Daily Dose, mg
35 (Male)	F 20.0	Risperidone: 4 mg (13 µg/L)	Promethazine (100 mg)	Risperidone: 4mg (19 µg/L)		300
41 (Male)	F 25.2	Amisulpride: 500 mg (73 µg/L)	Valproic acid (1500 mg), clonazepam (1.5 mg)	Amisulpride: 500 mg (103 µg/L)	Valproic acid (1500 mg)	300
34 (Male)	F 25.1	Olanzapine: 30 mg (44 µg/L)	Clonazepam (1 mg)	Olanzapine: 30 mg (31 µg/L)		300
56 (Male)	F 25.1	Quetiapine: 300 mg (86 ng/mL)	Valproic acid (1300 mg)	Quetiapine: 300 mg (55 ng/mL)	Valproic acid (1300 mg)	150
53 (Female)	F 20.0	Aripiprazole: 30 mg (missing value)	Alprazolam (1 mg)	Aripiprazole: 30 mg (567 µg/L)		300

Tabelle 2 (entspricht Tab. 1 aus Englisch et al., 2010c [151]): Patientencharakteristika (Alter, Geschlecht), Diagnose und jeweilige Pharmakotherapie (Antipsychotika, Serumspiegel, Begleitmedikation, Bupropion-Dosis).

BUP wurde mit einer Tagesdosis von 150 mg eindosiert und konnte, sofern erforderlich, im Verlauf auf max. 300 mg/d gesteigert werden. Sämtliche Probanden wurden vor Therapiebeginn mit BUP als auch nach zwei, vier und sechs Behandlungswochen mittels gut validierter psychometrischer Skalen untersucht. Zum Einsatz kamen PANSS [95] und SANS [116] zur Erhebung schizophrener Positiv- bzw. Negativsymptome; der Schweregrad des depressiven Syndroms wurde anhand von CDSS [96] und der 21 Items umfassenden Hamilton-Depressionskala (HAMD₂₁) [152] erhoben. Nebenwirkungen wurden systematisch mittels engmaschiger Vitalzeichen-, Gewichts- und Laborkontrollen dokumentiert, und die SAS [97] wurde zur Evaluation extrapyramidalmotorischer Einschränkungen herangezogen. Vor Eindosierung von BUP sowie zum Ende des Beobachtungszeitraums erfolgte außerdem eine Elektroenzephalographie (EEG).

Zur Datenanalyse kam SPSS, Version 14 zum Einsatz. Hierbei wurde eine zweiseitige Varianzanalyse (ANOVA) mit Messwiederholung unter Anwendung der Greenhouse-Geisser-Korrektur durchgeführt.

3.3.3 Ergebnisse

In einer Tagesdosis von $270 \pm 67,1$ mg bewirkte BUP bei allen fünf Patienten eine sowohl klinisch wie auch statistisch signifikante (CDSS: $p=0.013$) bis hoch signifikante ($HAMD_{21}$: $p=0.001$) Linderung des depressiven Syndroms (vgl. **Abbildung 3**). Parallel besserten sich auch Negativsymptomatik ($PANSS_{neg}$: $p=0,039$; SANS: $p=0,004$) und globale Psychopathologie ($PANSS_{GP}$: $p=0,034$) bei sämtlichen Patienten signifikant. Trotz des dopaminerg stimulierenden Effekts und des damit potentiell erhöhten Risikos für psychotische Exazerbationen, wurde bei keinem der Patienten eine Zunahme produktiv-psychotischen Erlebens beobachtet; stattdessen zeigte die Positivsymptomatik bei insgesamt niedrigem Ausgangswert einen statistisch hoch signifikanten, weiteren Rückgang ($PANSS_{pos}$: $p=0,006$). Dies ermöglichte in allen entsprechend behandelten Fällen das Absetzen der anxiolytischen Begleitmedikation mit Benzodiazepinen (s. **Tabelle 2**).

Es traten folgende unerwünschte Effekte auf (Häufigkeit in Klammern): Kopfschmerzen ($n=1$), Akkommodationsstörungen ($n=2$), Mundtrockenheit ($n=3$) sowie ein leichter Transaminasenanstieg ($n=4$). Gewicht, Vitalzeichen und weitere Laborparameter incl. Prolaktin verblieben unverändert stabil, jedoch traten bei vier der Patienten im EEG asymptotische Allgemeinveränderungen i.S. vereinzelter langsamer Wellen auf.

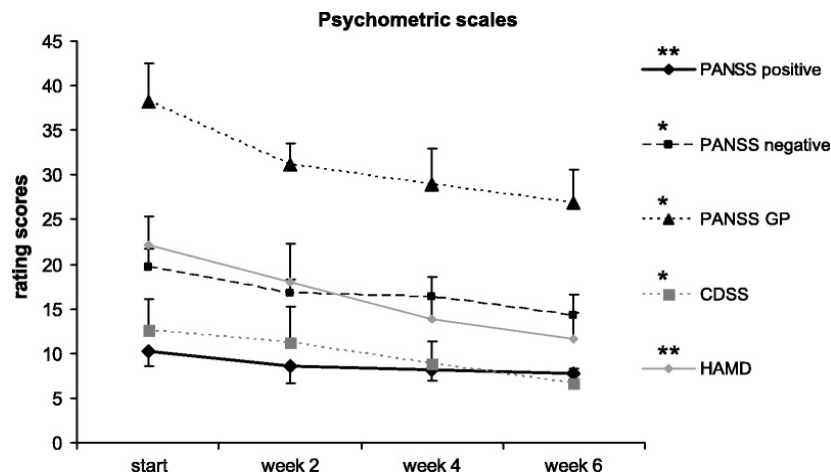


Abbildung 3 (entspricht **Abb. 1** aus *Englisch et al., 2010c [151]*): Verlauf unterschiedlicher Symptomdomänen im Verlauf einer Behandlung mit Bupropion. Das Signifikanzniveau ist folgendermaßen dargestellt: $**p \leq 0,01$; $***p \leq 0,001$. Abkürzungen: CDSS – Calgary Depression Scale for Schizophrenia; HAMD – Hamilton Depression Scale; PANSS – Positive and Negative Syndrome Scale; PANSS GP – PANSS-Subskala für Globale Psychopathologie; PANSS negative – PANSS-Subskala für Negativsymptome; PANSS positive – PANSS-Subskala für Positivsymptome.

3.3.4 Diskussion

Obwohl eine putative Relevanz von BUP in der Schizophreniebehandlung bereits seit 1982 – und damit noch vor der Marktzulassung des Präparats – diskutiert wurde [150] (vgl. **4.3.1**), wurden Wirksam- und Verträglichkeit diesbezüglich nie systematisch untersucht. Unsere Fallserie ist somit die erste, die BUP zur Depressionsbehandlung in einem kleinen Kollektiv schizophrener Patienten evaluiert hat.

Wenngleich die geringe Kohortengröße keine hinreichende Evidenz zur Verallgemeinerung bietet, erwies sich BUP bei unseren Probanden als gut antidepressiv wirksam und bewirkte parallel einen Rückgang schizophrener Negativsymptome, was gerade im Hinblick auf die langfristige Krankheitsprognose von elementarer Bedeutung ist (vgl. **3.3**). Die Verträglichkeit war subjektiv zwar gut, jedoch ergaben sich Hinweise auf EEG-Veränderungen, die nicht untypisch sind für BUP:

BUP erlangte erstmals 1985 Marktzulassung durch die U.S. Food and Drug Administration und wurde damals in einer Formulierung mit sofortiger Freisetzung (IR, *immediate release*) vertrieben. Aufgrund mehrerer dosisabhängiger Anfallsereignisse wurde die Substanz 1986 vom Markt genommen und 1989 mit einer maximalen Tagesdosis von 450 mg wiedereingeführt. Im Jahr 1996 erteilte die FDA die Zulassung für eine Darreichungsform mit verzögertem Wirkeintritt (SR, *sustained release*) zur zweimal täglichen Einnahme; 2003 schließlich kam eine Retardformulierung (XL, *extended release*) auf den Markt, die nur noch einmal täglich eingenommen werden muss [153]. Neben ikталen Ereignissen, wurden nach der initialen Marktzulassung auch mehrere Fallberichte über BUP-induzierte Psychosen publiziert [150, 154-157], woraufhin Patienten mit psychotischen Erkrankungen von einer weiteren Behandlung mit BUP ausgeschlossen wurden. Dennoch kam die Substanz 1999 erstmals erfolgreich zur Rauchentwöhnung bei einem schizophrenen Patienten zum Einsatz [158]. In der Folge wurde BUP im Rahmen mehrerer randomisierter kontrollierter Studien (RCTs) systematisch bei schizophrenen Rauchern mit Abstinenzwunsch erprobt [159-169]. Zwei metaanalytische Auswertungen [139, 140] dieser Untersuchungen kamen hierbei zu der Einschätzung, dass der Zigarettenkonsum bei schizophrenen Individuen durch BUP signifikant reduziert werden kann, was auch in der aktuellsten Revision der WFSBP-Behandlungsleitlinien von Abhängigkeitserkrankungen im Kontext einer Schizophrenie berücksichtigt wird [170].

Unsere eigene Arbeitsgruppe konnte zudem in einer Übersichtsarbeit [171] aus dem Jahr 2013 zur Nutzen-Risiko-Abwägung von BUP bei schizophrenen Patienten aufzeigen, dass den weltweit 30 Kasuistiken BUP-assoziiertes Psychosen insgesamt 229 Fälle eines erfolgreichen Einsatzes von BUP in schizophrenen Kohorten gegenüberstehen. Eine nähere Betrachtung der Auftretensumstände ergab, dass nahezu alle Patienten, die unter BUP-Einnahme psychotische Symptome entwickelt hatten, entweder eine Vorerkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis (n=7) oder eine anderweitige Prädisposition für psychotische Symptommanifestationen (n=19) aufwiesen, ohne jedoch eine antipsychotische Dauermedikation zu erhalten. Mit Ausnahme eines Falles, in welchem die Darreichungsform nicht geklärt werden konnte, und einer akzidentellen Überdosierung von BUP-XL bei einem Kind, traten psychotische Symptome ausnahmslos unter den Formulierungen mit rascher Substratfreisetzung (BUP-IR: 57%; BUP-SR: 33%), nicht jedoch unter BUP-XL auf. Die eingenommene Dosierung scheint diesbezüglich von untergeordneter Relevanz zu sein (s.

Abbildung 4):

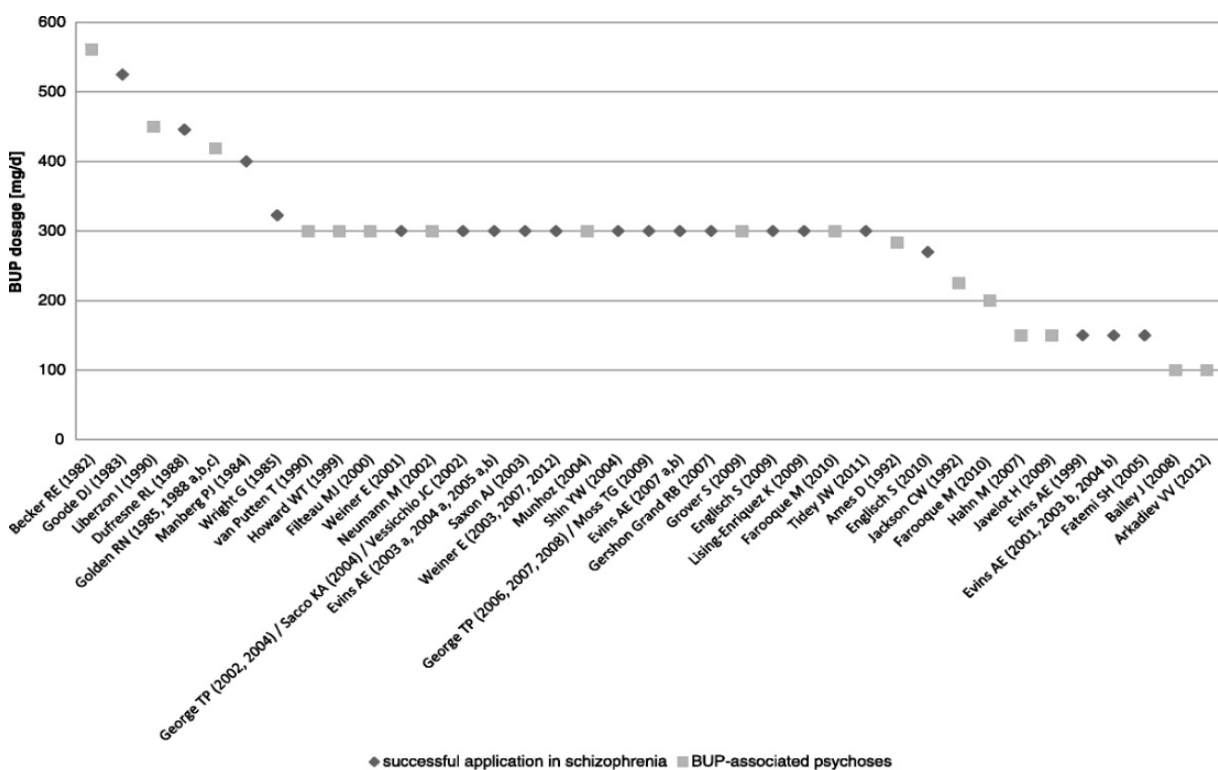


Abbildung 4: Darstellung der BUP-Dosierungen bei BUP-assoziierten Psychosen sowie dem erfolgreichen Einsatz von BUP in schizophrenen Patienten. Diese legen keinen Dosis-Wirkungs-Effekt nahe (aus Englisch et al. 2013 [171])

Insofern scheint der Einsatz von BUP bei schizophrener Grunderkrankung nach aktuellem Kenntnisstand nicht mit einem erhöhten Psychoserisiko einherzugehen, sofern eine

antipsychotische Dauermedikation besteht und die Retardformulierung (BUP-XL) zum Einsatz kommt. Hierbei muss allerdings bedacht werden, dass insbesondere AP mit anticholinergem Wirkprofil die Anfallsschwelle senken können [172], was in Kombination mit BUP zu additiven Effekten führen kann, die es bei der Behandlung zu berücksichtigen und engmaschig zu kontrollieren gilt.

Bedauerlicherweise liegen jenseits der Rauchentwöhnung auch weiterhin keine qualitativ hochwertigen Studien zum Einsatz von BUP bei schizophrenen Patienten vor. Sofern überhaupt erhoben, wurden psychopathologische Symptomdomänen hierbei allenfalls als Sekundärparameter untersucht, sodass dringend weiterführende Untersuchungen bzgl. des Effekts auf affektive Symptome, Negativsymptomatik und Neurokognition erforderlich sind. Dies ist insbesondere auch vor dem Hintergrund relevant als das schizophrene Defizitsyndrom ebenso wie kognitive Defizite auch weiterhin die zentrale Herausforderung in der Schizophreniebehandlung darstellen und unmittelbar mit der langfristigen Krankheitsprognose korreliert sind [173].

3.4 Agomelatin zur Behandlung depressiver Episoden bei Patienten mit schizophrener Grunderkrankung

Agomelatine for the treatment of major depressive episodes in schizophrenia-spectrum disorders: An open-prospective proof-of-concept study. Englisch S, Jung HS, Lewien A, Becker A, Nowak U, Braun H, Thiem J, Eisenacher S, Meyer-Lindenberg A, Zink M. J Clin Psychopharmacol 36(6): 597-607 (2016).

3.4.1 Hintergrund der Studie

Bezüglich der klinischen Relevanz affektiver Symptome und der Notwendigkeit zur Untersuchung neuartiger antidepressiver Behandlungsstrategien bei schizophrenen Erkrankungen sei auf **2.4.3** verwiesen.

Bei Agomelatin (AGO) handelt es sich um ein Antidepressivum, das strukturelle Ähnlichkeit mit dem Endohormon Melatonin aufweist. Als Agonist an zentralen melatonergen MT₁/MT₂-Rezeptoren sowie kompetitiver Antagonist am Serotonin-Rezeptor des Subtyps 2c (5-HT_{2c})

[174], zeigt es bei unipolar depressiv Erkrankten eine vergleichbare Wirksamkeit wie andere Antidepressiva bei gleichzeitig günstigerem Nebenwirkungsprofil [175, 176].

Aufgrund seines regulatorischen Einflusses auf zirkadiane Rhythmen [177], die im Rahmen schizophrener Psychosen regelhaft gestört sind [178] (vgl. 2.2), bei gleichzeitig fehlendem Anhalt für sensible Nebenwirkungen wie Gewichtszunahme oder sexuelle Funktionsstörungen [179], bietet der Einsatz von AGO bei schizophrenen Patienten einen innovativen Wirkansatz bzgl. zweier unterschiedlicher Symptomdomänen.

Zum Zeitpunkt der Studienkonzeption (2011-2012) und Datenerhebung (2013-2015) lagen lediglich je ein retrospektiver Einzel- [180] bzw. Mehrfach-Fallbericht [181] mit unterschiedlicher Indikation vor, sodass dies die erste Untersuchung ist, die AGO in einem größeren Kollektiv schizophrener Patienten mit behandlungsbedürftiger Depression untersucht.

3.4.2 Methodik

Diese Studie wurde als Investigator Initiated Trial (IIT) in Form einer offenen, monozentrischen *Proof-of-Concept*-Studie der Phase IV (AGOPSYCH) geplant, von der Ethikkommission der Universität Heidelberg (Protokoll 2012-072F-MA; EudraCT 2012-004079-38) genehmigt und in Übereinstimmung mit der ICH-GCP der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

Mittels Power-Analyse wurde eine Kohortengröße von $n=27$ errechnet, um bzgl. der primären Outcome-Parameter eine statistische Power von 0,8 bei einem Fehler erster Ordnung von $\alpha=0,05$ zu erzielen. Die Patientenrekrutierung erfolgte sowohl aus stationären, teilstationären als auch ambulanten Behandlungssettings.

Sämtliche Patienten mussten an einer schizophrenen Erkrankung (ICD-10: F2x) leiden, und das produktiv-psychotische Erleben musste zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses weitgehend remittiert ($PANSS_{pos} \leq 15$ P.) sein. Darüber hinaus musste bei Studieneinschluss ein klinisch relevantes depressives Syndrom vorliegen ($CDSS \geq 8$ P. oder $HAMD_{17} \geq 18$ P.), wohingegen akute Suizidalität, Schwangerschaft / Stillzeit, das Vorliegen einer Abhängigkeitserkrankung (Ausnahme: Nikotin) sowie ein Transaminasen-Anstieg über das Dreifache der Norm zum Studienausschluss führten.

Über einen Zeitraum von 12 Wochen erfolgten insgesamt 6 Studienvisiten (Wochen 0, 2, 3, 4, 6 und 12), im Rahmen derer die Patienten umfassend psychometrisch charakterisiert wurden. Hierzu kamen als Fremdrating-Skalen neben PANSS [95] und SANS [116] zur Erhebung schizophrener Symptome sowohl die CDSS [96] als auch die 17 Items umfassende Hamilton-Depressionsskala (HAMD₁₇) [152] zur Verlaufskontrolle des depressiven Syndroms zum Einsatz. Das psychosoziale Funktionsniveau wurde mittels der Personal and Social Performance Scale (PSP) [182] quantifiziert; Suizidideationen wurden anhand der Columbia Suicide Severity Rating Scale (CSSRS) [183] erfragt.

Anhand von Selbstbeurteilungs-Skalen machten die Patienten Angaben über ihr Schlafverhalten (Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI) [184], ihr subjektives Wohlbefinden (Subjective Well-Being on Neuroleptics, SWN) [185] sowie ihre Sexualfunktion (Sexual Functioning Questionnaire, SFQ) [186].

Regelmäßige Sicherheitserhebungen umfassten neben engmaschigen Labor- und EKG-Kontrollen insbesondere Serumspiegel von Medikamenten und Prolaktin; aufgrund einer vorbeschriebenen Hepatotoxizität von AGO [187] lag ein besonderes Augenmerk hierbei auf den Transaminasen, die engmaschig monitoriert und gem. Herstellerangaben [188] nach 3, 6 und 12 Wochen sowie im Anschluss an eine Dosissteigerung kontrolliert wurden. Darüber hinaus erfolgte eine standardisierte Erhebung neurologischer Nebenwirkungen anhand von SAS [97], der Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS) [189] und der Barnes Akathisia Rating Scale (BARS) [190]. Nicht-neurologische Nebenwirkungen wurden systematisch mittels ANNSERS [98] dokumentiert.

AGO wurde mit einer nächtlichen Einmaldosis von 25 mg eindosiert und konnte nach 3 bzw. 6 Wochen auf 50 mg/d gesteigert werden, sofern klinisch erforderlich. Die antipsychotische Medikation musste vor Studieneinschluss über einen Zeitraum von mind. 2 Wochen stabil eingestellt sein und während des Beobachtungszeitraums innerhalb einer Toleranzmarge von $\pm 25\%$ unverändert bleiben. Anderweitige psychotrope Medikamente wie Mood Stabilizer und Antidepressiva konnten fortgeführt werden, sofern die Dosierung im Vorfeld des Studieneinschlusses über ≥ 4 Wochen stabil war; eine Neuverordnung psychoaktiver Substanzen war mit Ausnahme von Benzodiazepinen zur Behandlung akuter Angst- und Anspannungszustände nicht möglich.

Als primärer Endpunkt war die antidepressive Wirksamkeit einer Add-On-Behandlung mit AGO nach sechs Behandlungswochen definiert, wobei in Übereinstimmung mit unterschiedlichen Konsensus-Leitlinien eine Verbesserung des initialen Depressionsscores auf CDSS bzw. HAMD₁₇ um 50% als Response und eine Reduktion auf 4 P. (CDSS) bzw. 8 P. (HAMD₁₇) als Remission gewertet wurden. Als sekundäre Outcome-Parameter wurden die antidepressive Wirksamkeit von AGO nach 12-wöchiger Medikamenteneinnahme, sowie Sicherheit, Verträglichkeit, pharmakokinetische Interaktionen, Schlafqualität, Sexualfunktion und psychosoziales Funktionsniveau untersucht.

Die Datenauswertung erfolgte mittels SPSS, Version 20; fehlende Messwerte wurden gemäß der *last observation carried forward (LOCF)*-Methode ergänzt. Basierend auf dem *intention-to-treat (ITT)*-Prinzip, wurde jeder Proband, der mindestens eine AGO-Dosis erhalten hatte, in die Berechnungen mit einbezogen. Zur Prüfung auf Normalverteilung der Testdaten kam der Kolmogorov-Smirnov-Test zur Anwendung; primäre Outcome-Parameter wurden mittels zweiseitigen t-Tests analysiert, wobei zur Vermeidung einer Fehlerakkumulation die Bonferroni-Korrektur angewandt wurde ($\alpha_{\text{korrigiert}}=0,00012$ für psychometrische Daten sowie $\alpha_{\text{korrigiert}}=0,0004$ für Sicherheitsdaten). Effektstärken wurden anhand der Cohen's d-Statistik berechnet; zur Bewertung von Veränderungen im Zeitverlauf kam eine ANOVA mit Messwiederholung zum Einsatz. Parametrische Korrelationen wurden mit Pearson's r berechnet.

3.4.3 Ergebnisse

Gemäß vorab berechneter Gruppengröße wurden 27 Patienten rekrutiert. Diese litten mehrheitlich (n=25) an einer paranoiden Schizophrenie (ICD-10: F20.0); je ein Patient wurde unter der Diagnose einer hebephrenen Schizophrenie (ICD-10: F20.1) bzw. einer postschizophrenen Depression (ICD-10: F20.4) eingeschlossen. Hiervon beendeten 22 (81,5%) die 6-wöchige Akutbehandlungsphase sowie 19 (70,4%) die vollständige Beobachtungsdauer von 12 Wochen.

Antidepressiver Effekt:

Unter Zugrundelegung der HAMD₁₇ als auch der CDSS erlangten je 17 Patienten nach 6 Wochen eine Response gemäß o.g. Kriterien. In Abhängigkeit von der betrachteten Depressionsskala erfüllten im selben Zeitraum außerdem 15 (HAMD₁₇) bzw. 14 (CDSS) Probanden die Remissionskriterien. Die Messwerte beider Skalen waren eng korreliert

(Pearson's $r=0,800$); die beobachteten Veränderungen zeigten hohe Effektstärken (CDSS: $d=2,536$; $HAMD_{17}$: $d=3,394$), waren bereits nach 2 Behandlungswochen sowohl klinisch als auch statistisch hoch signifikant (CDSS: $T=10,476$; $p=0,0001$ / $HAMD_{17}$: $T=13,503$; $p=0,0001$) und behielten das Signifikanz-niveau über die gesamte Beobachtungsdauer von 12 Wochen bei (vgl. **Abbildung 5**).

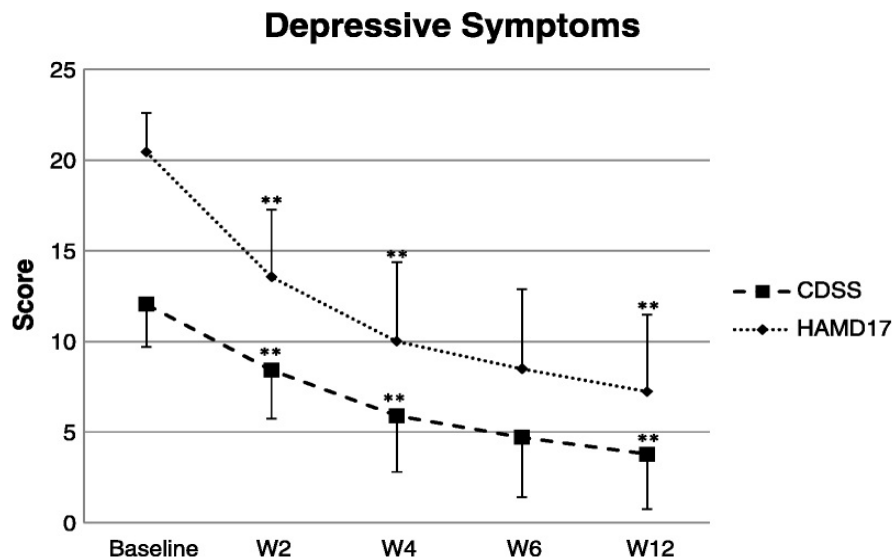


Abbildung 5 (entspricht **Abb. 1** aus *English et al., 2016 [191]*): Zeitlicher Verlauf des depressiven Syndroms unter Behandlung mit Agomelatin, gemessen anhand von CDSS und $HAMD_{17}$. Die Daten werden in Form von Mittelwerten angegeben; Streubalken repräsentieren die Standardabweichung. Das Signifikanzniveau ist folgendermaßen dargestellt: ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$. Abkürzungen: CDSS – Calgary Depression Scale for Schizophrenia; $HAMD_{17}$ – Hamilton Depression Scale, 17 Items; W – Woche.

Parallel zur affektiven Stabilisierung kam es ab Woche 2 zu einem signifikanten Rückgang der schizophrenen Negativsymptomatik, sowohl gemessen anhand der $PANSS_{neg}$ ($df=2,178$; $p < 0,0001$) als auch der SANS ($df=2,035$; $p < 0,0001$) (vgl. **Abbildung 6 A und B**). Eine nähere Analyse der SANS ergab, dass die Verbesserung des Negativsyndroms v.a. auf einen Rückgang des Subscores für Avolution ($SANS_{AA}$: $df=1,947$; $p < 0,001$) zurückzuführen war, wohingegen der Composite Score für expressive Defizite (vgl. **2.3.2**) während des Beobachtungszeitraums weitgehend unverändert blieb.

Der Rückgang negativer Symptome ging einher mit einer Verbesserung des psychosozialen Funktionsniveaus, das ab Behandlungswoche 6 statistische Signifikanz erreichte (PSP : $df=2,110$; $p < 0,001$) und insbesondere auf eine Ausweitung sozial nützlicher Aktivitäten sowie zwischenmenschlicher Beziehungen zurückzuführen war (vgl. **Abbildung 6 B**).

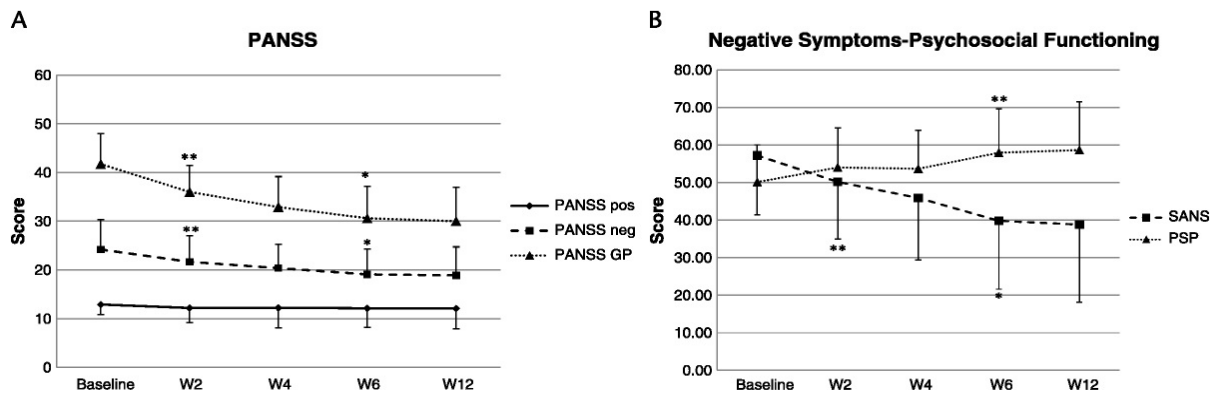


Abbildung 6 (entspricht Abb. 2 aus Englisch et al., 2016 [191]) A: PANSS Scores. Unter Behandlung mit Agomelatin kam es zu einer signifikanten Besserung sowohl von Negativsymptomatik als auch globaler Psychopathologie, wohingegen die Positivsymptomatik unverändert blieb. B: Parallel zu einem Rückgang des Negativsyndroms, kam es zu einer statistisch hoch signifikanten Besserung des psychosozialen Funktionsniveaus. Sämtliche Daten sind in Form von Mittelwerten angegeben; Streubalken repräsentieren die Standardabweichung. Das Signifikanzniveau ist folgendermaßen dargestellt: ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$. Abkürzungen: PANSS – Positive and Negative Symptom Scale for Schizophrenia; PANSS GP – PANSS-Subskala für Globale Psychopathologie; PANSS neg – PANSS-Subskala für Negativsymptome; PANSS pos – PANSS-Subskala für Positivsymptome; PSP – Personal and Social Performance Scale; SANS – Scale for the Assessment of Negative Symptoms; W – Woche.

Sicherheit und Verträglichkeit:

AGO erwies sich in unserer Patientenkollektive als überwiegend gut verträglich; insgesamt 14 Patienten beklagten Nebenwirkungen, die zumeist unspezifisch waren [Kopfschmerzen: n=4; Schweißneigung: n=2; andere Hauterscheinungen: n=5; leichter Blutdruckanstieg: n=1; dezente Überleitungsstörung im EKG: n=1; gastrointestinale Symptome: n=3; Gewichtszunahme: n=1; subfebrile Temperaturerhöhung: n=1; Harnwegsinfekt: n=1; motorische Ungeschicklichkeit: n=1) und einen selbstlimitierenden Verlauf zeigten. Drei Nebenwirkungsereignisse wurden als schwerwiegend eingeschätzt: Ein Patient mit komorbider Borderline-Persönlichkeitsstörung zeigte im Rahmen einer Krise einmalig selbstverletzendes Verhalten in nicht-suizidaler Absicht; ein Patient nahm versehentlich eine zu hohe Dosis CLZ ein und erlitt infolgedessen eine Synkope. In beiden Fällen wurde eine vorübergehende stationäre Aufnahme erforderlich. Eine Patientin entwickelte im Behandlungsverlauf außerdem erstmals eine behandlungsbedürftige Hypertension. Anfalls- oder akute kardiale Ereignisse traten keine auf.

Die Vitalzeichen zeigten ebenso wie biochemische, hämatologische und metabolische Laborparameter einen stabilen Verlauf; insbesondere war trotz kontinuierlicher antipsychotischer Komedikation kein Transaminasenanstieg zu verzeichnen (vgl. **Tabelle 3**). Auch hinsichtlich der psychotischen Primärsymptomatik erwies sich AGO als gut verträglich,

sodass der PANSS-Subscore für Positivsymptome im Behandlungsverlauf unverändert blieb (df=1,729; p=0,541) (vgl. **Abbildung 6 A**). Suizidideationen wurden bei keinem der Probanden beobachtet.

Extrapyramidalmotorische Symptome gem. SAS waren zu Studienbeginn mild ausgeprägt und erfuhren im Behandlungsverlauf keine Änderung. Auch traten keine Dyskinesien (AIMS) oder Akathisien (BARS) auf. Nicht-neurologische Nebenwirkungen zeigten eine trendweise Besserung, die jedoch der Bonferroni-Korrektur nicht standhielt. Der Prolaktinspiegel im Serum war initial leicht erhöht und unterlag im Behandlungsverlauf keiner Änderung.

Subjektives Wohlbefinden und Sexualfunktion:

Das subjektive Wohlbefinden gem. SWN erfuhr im Behandlungsverlauf zwar einen Trend zur Besserung, der allerdings nach Bonferroni-Korrektur nicht signifikant war (df: 1,852; p=0,017). Dennoch berichteten die Patienten von einer trendweisen Zunahme ihrer Fähigkeit zur Emotionsregulation (df=1,924; p=0,009), wohingegen andere Subskalen (mentales Funktionsniveau, Selbstkontrolle, körperliches Funktionsniveau, soziale Integration) keine relevanten Veränderungen im Verlauf zeigten.

Viele Patienten hatten Schwierigkeiten, den SFQ korrekt auszufüllen, weswegen in die finale Datenanalyse lediglich das Item „generelle Zufriedenheit“ einfluss. Hierbei zeigte sich auf einer 10-stufigen Likert-Skala eine moderate Unzufriedenheit mit dem sexuellen Funktionsniveau bei Studieneinschluss, das bis zum Studienende keine Besserung erfuhr. Übereinstimmend war das Serum-Prolaktin bei Studienbeginn mit $36,85 \pm 43,05 \mu\text{g/L}$ moderat erhöht, unterlag im Studienverlauf jedoch keinen Änderungen (vgl. **Tabelle 3**):

	Baseline	Week 6		Week 12	
	Value	Value	P	Value	P
Vital Signs					
Weight, kg	86.20 (17.59)	86.91 (17.53)	1.000	86.89 (17.85)	1.000
BMI, kg/m ²	28.63 (5.25)	28.85 (5.07)	1.000	28.84 (5.14)	1.000
Waist circumference, cm	99.88 (12.36)	100.08 (13.20)	1.000	100.72 (12.68)	1.000
Heart rate, n/s	88.54 (14.28)	91.27 (26.41)	1.000	91.62 (15.38)	1.000
RR _{sys} , mm Hg	125.50 (14.41)	128.50 (19.55)	1.000	128.88 (17.28)	1.000
RR _{diast} , mmHg	80.62 (10.41)	81.77 (13.19)	1.000	83.31 (10.23)	1.000
QT _c , ms	428.22 (21.12)	426.13 (23.63)	1.000	425.52 (24.01)	1.000
Laboratory Measures					
Liver enzymes, IU/L					
GPT	26.22 (16.33)	25.85 (15.22)	1.000	25.07 (12.68)	1.000
GGT	31.78 (20.49)	32.30 (21.39)	1.000	31.22 (17.46)	1.000
GOT	22.00 (6.56)	22.10 (4.92)	1.000	21.52 (5.06)	1.000
Prolactin, µg/L	36.85 (43.05)	31.82 (37.79)	.093	35.29 (49.86)	1.000
Neurological Side Effects					
Extrapyramidal symptoms (SAS)	3.33 (2.53)	2.52 (2.59)	.113	2.37 (2.48)	.077
Akathisia (BARS)	2.04 (2.26)	1.48 (1.87)	1.000	1.41 (1.82)	.822
Dyskinetic movements (AIMS)	.04 (.196)	.00 (.00)	1.000	.04 (.196)	1.000
Non-Neurological Side Effects					
ANNSERS	13.15 (4.08)	10.22 (3.52)	.002	10.78 (3.88)	.015
Sexual Functioning					
SFQ—general satisfaction	4.40 (2.98)	5.15 (3.13)	1.000	4.95 (3.25)	1.000

Tabelle 3 (entspricht Tab. 2 aus Englisch et al., 2016 [191]): Zusammenfassende Darstellung des beobachteten Nebenwirkungsprofils (Vitalzeichen, Laborparameter, neurologische und nicht-neurologische Nebenwirkungen). Niedrigere Werte entsprechen auf allen verwendeten Skalen einem geringeren Ausmaß an Nebenwirkungen. Dargestellt sind die Mittelwerte sowie die Standardabweichungen. Abkürzungen: AIMS – Abnormal Involuntary Movement Scale; ANNSERS – Antipsychotic Non-Neurological Side Effects; BARS – Barnes Akathisia Rating Scale; BMI – Body Mass Index; GGT- Gamma-glutamyl-transferase; GOT – Glutamat-oxalacetat-transferase; GPT – Glutamat-pyruvat-transaminase; IU – Internationale Einheiten; n = Anzahl; QTc – korrigiertes QT-Intervall; SAS, Simpson Angus Scale; SFQ, Sexual Functioning Questionnaire.

Schlafqualität:

Obwohl die Patienten über eine subjektive Besserung ihrer Schlafqualität im Studienverlauf berichteten, zeigte sich weder im PSQI-Gesamtscore noch auf einer der Subskalen eine statistisch signifikante Stabilisierung des Schlafverhaltens (vgl. **Tabelle 4**):

	Baseline	Week 6		Week 12	
	Value	Value	P	Value	P
PSQI total score	7.82 (3.81)	6.36 (4.37)	.972	7.09 (4.45)	1.000
Sleep quality	1.52 (0.19)	0.91 (0.15)	.022	1.00 (0.18)	.027
Sleep latency	1.68 (1.13)	1.27 (1.24)	.923	1.27 (1.16)	.497
Duration of sleep	0.86 (1.13)	0.59 (0.91)	1.000	0.64 (1.09)	1.000
Sleep efficiency	0.95 (1.29)	0.82 (1.26)	1.000	0.86 (1.17)	1.000
Sleep disturbances	1.36 (0.11)	1.09 (0.13)	.333	1.14 (0.12)	.577
Hypnotics intake	0.41 (0.96)	0.50 (1.19)	1.000	0.86 (1.25)	.919
Daytime sleepiness	1.50 (0.67)	1.23 (0.97)	.972	1.36 (1.00)	1.000

Tabelle 4 (entspricht Tab. 3 aus Englisch et al., 2016): Schlafqualität gemessen mittels Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). Niedrigere Werte entsprechen einer besseren Schlafqualität. Die Daten sind als Mittelwerte des jeweiligen Summenscores dargestellt; in Klammern finden sich die jeweiligen Standardabweichungen.

Pharmakologie:

AGO kam in einer mittleren Tagesdosis von $34,26 \pm 12,30$ mg zu Woche 6 sowie $35,19 \pm 12,52$ mg zu Woche 12 zur Anwendung. Bei Studieneinschluss waren sieben Patienten mit einem Antidepressivum vormediziert, auf welches sie nicht hinreichend respondierts hatten. Alle betroffenen Patienten erfuhren unter AGO eine signifikante Linderung ihres depressiven Syndroms; in einem Fall war im Behandlungsverlauf das Absetzen von Doxepin möglich. Darüber hinaus konnte bei einem weiteren Patienten die affektstabilisierende Medikation mit Valproat beendet werden.

Vier Patienten erhielten zu Studienbeginn eine anxiolytische Begleitmedikation mit Lorazepam ($3,125 \pm 1,31$ mg/d), welche bei drei der Patienten im Behandlungsverlauf vollständig abgesetzt und bei einem Patienten von 3 mg/d auf 0,25 mg/d reduziert werden konnte.

Zur Untersuchung pharmakokinetischer Wechselwirkungen wurden vor Behandlungsbeginn mit AGO sowie nach 6 und 12 Wochen die Serumspiegel der antipsychotischen Medikation gemessen. Die Abnahme erfolgte gemäß damals gültiger Leitlinie zum therapeutischen Drug Monitoring [192] unter standardisierten Bedingungen nüchtern als Talspiegel. Zur Herstellung einer Vergleichbarkeit wurden Medikamentendosis und Serumspiegel zum Zeitpunkt der Baseline-Messung jeweils als 100% definiert, und Folgemessungen beider Parameter wurden als korrigierte Prozentwerte in Relation zur Baseline-Messung angegeben. Unter Annahme eines pseudolinearen Zusammenhangs von Medikamentendosis und Serumspiegel, wurden dysproportionale Spiegelschwankungen im Verhältnis zu etwaigen Modifikationen der Tagesdosis als Hinweise auf pharmakokinetische Interaktionen interpretiert.

Im Behandlungsverlauf kam es zu erheblichen Schwankungen der AP-Serumspiegel in beide Richtungen. Die Mehrheit der Patienten (n=16) erfuhr einen Spiegelanstieg; Spiegelabfälle wurden seltener beobachtet (n=7). Von entsprechenden Schwankungen betroffen waren ausnahmslos sämtliche AP einschließlich derjenigen mit rein renaler Elimination (Amisulprid) sowie Depotpräparate (9-Hydroxyrisperidon).

3.4.4 Diskussion

Obwohl die Wirksamkeit von AGO in einer Vielzahl von Studien und Metaanalysen nachgewiesen wurde [174-176, 193], wurde seine Relevanz in der Depressionsbehandlung lange kontrovers diskutiert: So kam insbesondere eine Metaanalyse der Arbeitsgruppe um A. Cipriani zu dem Schluss, dass die antidepressive Wirksamkeit von AGO derjenigen anderer AD unterlegen sei [194]; andere Autoren negierten sogar einen antidepressiven Effekt und gingen vielmehr von einer gelungenen Marketing-Kampagne ohne effektiven Patientennutzen aus [195, 196]. Demgegenüber fanden spätere Netzwerk-Metaanalysen, u.a. ebenfalls von Cipriani et al. [197], eine anderen AD vergleichbare Wirksamkeit von AGO.

Die vorgelegte Studie war die erste, die systematisch die Wirksamkeit von AGO in einem Kollektiv depressiver Schizophrenie-Patienten untersuchte. Hierbei fand sich nach einer 6-wöchigen Akutbehandlungsphase eine klinisch deutliche, statistisch hoch signifikante Besserung des depressiven Syndroms, wobei 61% der Patienten auf AGO respondierten und 54% (gem. CDSS) bzw. 50% (gem. HAMD₁₇) eine vollständige Symptomremission erlangten. Auch nach der sich anschließenden Extensionsphase von weiteren sechs Wochen verblieb der beobachtete Effekt stabil, was auf eine stimmungsaufhellende Wirkung von AGO in unserem Patientenkollektiv auch im längerfristigen Verlauf hinweist. Die Ansprechrate unter AGO war etwa vergleichbar mit derjenigen von Duloxetin bei Patienten mit schizophrener Psychose (Response 60%, Remission 45%) [198], wohingegen sie niedriger lag als bei Venlafaxin in einer Kohorte schizophrener Patienten, die eine Response-Rate von 74% gezeigt hatte [199].

Alle Probanden der vorliegenden Studie erfüllten bei Studieneinschluss die ICD-10-Kriterien einer majoren Depression zusätzlich zu einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis. Indem die Remission produktiv-psychotischen Erlebens sowie eine mindestens 14-tägige Stabilität des antipsychotischen Behandlungsregimes als Einschlusskriterien definiert worden waren, konnte ausgeschlossen werden, dass die depressive Symptomatik Teil einer schizoaffectiven Störung oder eines nur unvollständig remittierten psychotischen Syndroms war. Obwohl auch die Möglichkeit einer spontanen Affektaufhellung zu diskutieren ist, unterstützt die Tatsache, dass mehrere unserer Patienten mindestens einen früheren frustranen Behandlungsversuch mit Antidepressiva anderer Substanzklassen hatten, eine Symptomlinderung als Folge der Behandlung mit AGO. Hierdurch konnten wir

die Befunde von Mutschler et al. [181] erhärten, die ähnliche Effekte in einer kleinen Fallserie berichteten.

Zusätzlich zu einer affektiven Aufhellung, kam es bei den Probanden zu einem signifikanten Rückgang des schizophrenen Negativsyndroms, was insbesondere aus einer Reduktion der Avolitionalität resultierte, wohingegen expressive Defizite sich im Behandlungsverlauf nicht relevant änderten. Parallel verbesserte sich das psychosoziale Funktionsniveau, was primär auf eine Zunahme sozial nützlicher Aktivitäten sowie zwischenmenschlicher Beziehungen zurückzuführen war. Dies reproduziert die Befunde von Rocca und Kollegen [200], die in einer Kohorte von 92 konsekutiven Patienten eine signifikante Korrelation zwischen avolitional-dominiertem Negativsyndrom und Alltagsfunktionalität fanden.

In unserer Kohorte traten unter Behandlung mit AGO keine psychotischen Exazerbationen auf. Ähnliche Verläufe beobachteten Bruno et al. [201], die etwa zeitgleich zu unserer Datenerhebung AGO als Augmentationsstrategie bei CLZ-Resistenz einsetzten und hierdurch einen Rückgang produktiv-psychotischer Symptome erzielen konnten. Auch hierbei kam es zu einer Verbesserung von Negativsyndrom, globaler Psychopathologie, Stimmung und Neurokognition (vgl. **3.6.4**), ohne dass es zu psychotischen Exazerbationen gekommen wäre. Diese Beobachtungen stützen in Zusammenschau die Hypothese von Thome und Foley [202], die postulierten, dass AGO zur Behandlung von Anhedonie und Abulie bei Patienten mit schwerer psychischer Grunderkrankung herangezogen werden könne, ohne dass die Primärpsychopathologie destabilisiert würde.

Trotz seines Agonismus an zentralen MT_1/MT_2 -Rezeptoren, kam es in unserer Studienkohorte bei initial unzureichender Schlafqualität zu keiner relevanten Besserung des Schlafverhaltens im Studienverlauf. Dies erstaunt vor dem Hintergrund, als AGO seit Erlangung der Marktzulassung schlaffördernde Eigenschaften zugeschrieben und im Rahmen der Marketing-Strategie prominent propagiert wurden. Tatsächlich existiert ein Fallbericht über einen schizophrenen Patienten mit Schlafstörungen, bei welchem nach Verordnung von AGO das Schlafverhalten stabilisiert und die Medikation mit Diazepam terminiert werden konnten [180]. Es mehren sich Hinweise darauf, dass Melatonin eine zentrale Rolle bei der Pathophysiologie schizophrener Psychosen zukommt [203], wobei die nächtliche Sekretion vermindert [204] und Oszillationen im Tagesverlauf gestört sind [205]. Diese Aberration stellt eine wichtige Verbindung zu Störungen der Affektregulation dar [206], die ihrerseits nicht

nur als Kernsymptom schizophrener Erkrankungen gelten (vgl. **2.3.4**), sondern die bei depressiven Kohorten wiederum typischerweise mit Schlafstörungen assoziiert sind [207]. Die Tatsache, dass die Mehrheit unserer Patienten trotz fehlenden schlafstabilisierenden Effekts von der Behandlung mit AGO profitierte, deutet auf Wirkmechanismen jenseits einer reinen Resynchronisation zirkadianer Rhythmen hin:

Neben seinem melatonergen Wirkprofil, blockiert AGO serotonerge 5-HT_{2C}-Rezeptoren. Auch andere Antidepressiva verfügen neben einer Vielzahl anderer Wirkmechanismen über einen 5-HT_{2C}-Antagonismus, wobei bei alleiniger 5-HT_{2C}-Blockade ein antidepressiver Effekt eher gering ist oder ganz ausbleibt [208]. Analog bewirkt die reine Stimulation melatonener Rezeptoren keine Modulation der zentralen monoaminergen Neurotransmission [209], wohingegen es bei serotonerger Kostimulation zur präfrontalen Freisetzung von Dopamin und Noradrenalin kommt [210, 211]. Dies zieht eine Verbesserung von Affektivität und Antrieb nach sich. Ähnliche Effekte konnten wir bereits unter BUP, einem dualen Dopamin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer [136], beobachten (vgl. **3.3**). Da acht Probanden dieser Studie kein Ansprechen auf eine vorangehende Medikation mit serotonerg stimulierenden Antidepressiva gezeigt hatten, jedoch deutlich von AGO profitierten, liefert eine Modulation innerhalb des Dopamin- und Noradrenalinsystems zumindest eine plausible Erklärung für den beobachteten antidepressiven Effekt. Darüber hinaus muss außerdem eine Down-Regulation der glutamatergen Neurotransmission in Betracht gezogen werden [212].

AGO erwies sich in unserer Kohorte als gut verträglich, und keiner der vorzeitigen Studienabbrüche erfolgte aufgrund von Nebenwirkungen. Die häufigsten adversen Effekte waren Kopfschmerzen sowie kutane Manifestationen, was sich mit den Beobachtungen einer französischen Übersichtsarbeit deckt [213].

Die schwerwiegendste Nebenwirkung in unserer Kohorte war das Neuaufreten einer behandlungsbedürftigen arteriellen Hypertension. Da die betroffene Patientin insgesamt jedoch deutlich von der Behandlung mit AGO profitiert hatte, sahen wir von einem Auslassversuch ab, weswegen unklar bleibt, ob ein kausaler Zusammenhang zwischen Blutdruckanstieg und AGO-Therapie besteht. Jedoch gibt es Anhaltspunkte dafür, dass das Endohormon Melatonin vasokonstriktive Effekte hervorrufen kann, die mittels melatonener Neurotransmission mediiert werden und die a.e. im Kontext chronobiologischer Prozesse auftreten [214, 215]. Man geht davon aus, dass Melatonin-Analoga wie AGO über

vergleichbare kardiovaskuläre Eigenschaften verfügen wie Melatonin [216], weswegen bei dessen Verordnung regelmäßige Blutdruckkontrollen durchgeführt werden sollten. Die beiden anderen schwerwiegenden Nebenwirkungen (versehentliche Überdosierung von CLZ; selbstverletzendes Verhalten) erfüllten bei erforderlicher Hospitalisierung zwar formal die Kriterien für ein schwerwiegendes Ereignis, wobei ein Zusammenhang mit der Einnahme von AGO sehr unwahrscheinlich ist.

Hinsichtlich ihrer Sexualfunktion äußerten sich unsere Probanden bei Studienbeginn sowie während des gesamten Beobachtungszeitraums unzufrieden, verneinten jedoch neu hinzugetretene sexuelle Funktionsstörungen. Die neben der psychischen Grunderkrankung wahrscheinlichste Ursache für die sexuelle Dysfunktion liegt vermutlich in einer bei Baseline moderaten Hyperprolaktinämie begründet, die im Behandlungsverlauf jedoch stabil blieb und unter Therapie AGO keinen weiteren Anstieg erfuhr. Übereinstimmend zeigte AGO sowohl in gesunden Populationen [217] als auch bei depressiven Patienten [218] eine gegenüber anderen Antidepressiva überlegene Verträglichkeit hinsichtlich der Sexualfunktion.

Aufgrund zahlreicher Publikationen über hepatotoxische Eigenschaften von und schwere Leberschädigungen unter AGO (z.B. [219-223]), wurden die Transaminasen unserer Probanden engmaschig monitoriert. Diese waren bei Studieneinschluss niedrig und unterlagen im Behandlungsverlauf keinen Veränderungen. Dies ist insbesondere angesichts einer vorbestehenden antipsychotischen Dauermedikation bemerkenswert, zumal AP ihrerseits überwiegend über die Leber metabolisiert und in unterschiedlichem Ausmaß hepatotoxisch wirken [224, 225]. In einer Übersichtsarbeit konnte aufgezeigt werden, dass die häufigsten hepatischen Nebenwirkungen während einer AGO-Behandlung in einem asymptomatischen Transaminasenanstieg (79%) bestehen, wohingegen toxische Hepatitiden in etwa 10% der Fälle auftraten [226]. Als wesentlicher Risikofaktor für das Auftreten schwerer Leberschädigungen wurde das Vorliegen einer Polypharmazie identifiziert, weswegen die Indikation zum Einsatz von AGO bei schizophrenen Patienten mit vorbestehender antipsychotischer Medikation nur unter enger Nutzen-Risiko-Abwägung gestellt und die Leberfunktion kontinuierlich überwacht werden sollte.

Ein wesentlicher Grund für die AGO-assoziierte Hepatotoxizität besteht in dessen extensivem hepatischem Metabolismus über das Cytochrom P450 (CYP)-System [227],

welcher v.a. die Isoenzyme CYP1A2, CYP2C9 und CYP2C19 betrifft [228]. Anschließend werden AGO und seine Metabolite hydroxiliert und renal eliminiert [110].

Obwohl für AGO keine enzyminhibitorischen oder -induktorischen Effekte bekannt sind [228], unterlagen die AP-Serumspiegel nahezu aller Studienteilnehmer erheblichen Fluktuationen, wobei in der Mehrheit der Fälle Spiegelanstiege zu beobachten waren. Wenngleich Unregelmäßigkeiten bzgl. der Medikamenteneinnahme nicht ausgeschlossen werden können, scheint diese Erklärung wenig plausibel, da im entsprechenden Fall eher ein Spiegelabfall denn -anstieg zu vermuten wäre. Bemerkenswerterweise betrafen die genannten Schwankungen auch Serumspiegel von Depot-Präparaten, bei welchen patientenseitige Einnahmefehler ausgeschlossen werden können, sowie den ausschließlich renal metabolisierten Wirkstoff AMS. Dies könnte auf das Vorliegen pharmakokinetischer Interaktionen sowohl auf Ebene des Lebermetabolismus als auch der renalen Elimination hindeuten, sodass im Klinikalltag engmaschige Spiegelkontrollen erfolgen und die Dosis der antipsychotischen Dauermedikation ggf. angepasst werden sollte.

Wenngleich diese Studie Anhaltspunkte dafür liefert, dass Patienten mit schizophrener Psychose ggf. von einem Einsatz von AGO profitieren können, sind die dargelegten Ergebnisse mit Vorbehalt zu interpretieren. Insbesondere das offen-prospektive Design birgt das Risiko eines Erwartungsbias, und angesichts der kleinen Stichprobengröße ist es sehr wahrscheinlich, dass der eigentliche Behandlungseffekt überschätzt wird. Auch können unspezifische, aus dem Studiensetting resultierende Effekte nicht ausgeschlossen werden. Die Heterogenität unseres Studienkollektivs hinsichtlich Alter, Primärdiagnose und Erkrankungsdauer erschweren ebenso wie das breite Spektrum verordneter AP Aussagen darüber, ob bestimmte Subgruppen in besonderer Weise von einer AGO-Behandlung profitieren oder davon Schaden nehmen können; darüber hinaus fanden sich in unserer Kohorte keine Patienten, die mit AP der ersten Generation behandelt waren, sodass diesbezüglich keine Aussage möglich ist. Angesichts der erheblichen Spiegelschwankungen wäre außerdem eine pharmakogenetische Untersuchung wünschenswert gewesen, die jedoch im initialen Studiendesign nicht vorgesehen und *post hoc* nicht mehr realisierbar war, sodass diesbezüglich weiterführende Untersuchungen erforderlich sind. Diese sollten in größeren Stichproben erfolgen und neben einem randomisierten, doppelblinden Design

auch eine *placebo*-Kontrollgruppe oder alternativ einen *head-to-head*-Vergleich mit einem anderen Antidepressivum umfassen.

3.5 Einfluss von Rauchverhalten und Dosierung auf die antidepressive Wirksamkeit von Agomelatin bei depressiven Patienten mit schizophrener Grunderkrankung.

Response to agomelatine treatment is independent of smoking status and dosage: Results from the AGOPSYCH study. Englisch S, Jung HS, Lewien A, Becker A, Nowak U, Braun H, Thiem J, Eisenacher S, Meyer-Lindenberg A, Zink M. Pharmacopsychiatry 52(3): 142-6 (2019).

3.5.1 Hintergrund der Studie

Der Zusammenhang zwischen Rauchverhalten und der Wirksamkeit unterschiedlicher Psychopharmaka, die zugrundeliegenden pharmakokinetischen Mechanismen sowie die Relevanz dieser Fragestellung in psychiatrischen Populationen wurden unter **2.4.4** dargelegt.

AGO (vgl. **3.4.1**) wird hepatisch durch CYP1A2 metabolisiert [174], wobei der Einfluss des individuellen Rauchverhaltens auf das Therapieansprechen bis dato nie untersucht wurde. Diese Studie ist somit die erste, die die Interaktion von Zigarettenrauchen und Wirksamkeit einer antidepressiven Behandlung mit AGO untersuchte. Als Studienpopulation diente eine Kohorte aus 27 schizophren erkrankten Patienten mit behandlungsbedürftiger Depression zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses, deren Therapieresponse stratifiziert nach Raucherstatus ausgewertet wurde.

3.5.2 Methodik

Diese Untersuchung erfolgte als Teil der AGOPSYCH-Studie (s. **3.4**). Studienrational, Ein- und Ausschlusskriterien, durchgeführte Untersuchungen sowie eingesetzte psychometrische Skalen sind unter **3.4.1** und **3.4.2** dargestellt.

In Ergänzung zu den dort dargelegten Maßnahmen, wurde im Rahmen jeder Studienvisite das Rauchverhalten erfragt und als Anzahl gerauchter Zigaretten pro Tag dokumentiert. Die Therapieadhärenz bzgl. der bestehenden Pharmakotherapie wurde mittels regelmäßiger Serumspiegelkontrollen für antipsychotische Substanzen bestätigt. Darüber hinaus erfolgte

im Falle eines stationären Behandlungssettings die Medikamenteneinnahme im Beisein einer Pflegekraft, bzw. im Falle eines teilstationären oder ambulanten Behandlungssettings mittels Pill Count.

Die statistische Auswertung erfolgte mittels SPSS, Version 23, nach dem ITT-Prinzip. Die Datenverteilung wurde anhand von Histogrammen sowie des Kolmogorov-Smirnov-Tests untersucht. Mittels Chi-Quadrat-Tests wurde die Responder-Rate zwischen Rauchern und Nichtrauchern untersucht; ferner wurde überprüft, ob die Anzahl gerauchter Zigaretten mit der AGO-Dosis interagiert und ob ein Zusammenhang zwischen Raucherstatus und antipsychotischer Medikation bestand. Gruppenvergleiche hinsichtlich psychometrischer Daten zwischen Rauchern und Nichtrauchern wurden im Falle parametrischer Daten mittels zweiseitigen t-Tests, im Falle non-parametrischer Daten mittels Mann-Whitney-U-Tests berechnet.

3.5.3 Ergebnisse

Die Patientenpopulation umfasste 15 Raucher und 12 Nichtraucher, deren Rauchverhalten sich während des 12-wöchigen Beobachtungszeitraums nicht änderte. In keiner der beiden Gruppen ergaben sich Hinweise auf mangelnde Therapieadhärenz.

Raucher hatten eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit, eine Kombinationsbehandlung aus zwei AP zu erhalten ($\chi^2(1)=5,495$; $p=0,018$), die außerdem tendenziell höher dosiert waren als bei Nichtrauchern ($\chi^2(1)=45,5$; $p=0,086$). Nichtraucher erzielten bei Studienbeginn höhere Scores auf der CDSS [96] als Raucher ($U=48,0$; $p=0,038$). Bzgl. der übrigen erhobenen psychometrischen und soziodemographischen Parameter bestanden bei Studienbeginn keine signifikanten Gruppenunterschiede.

Das Therapieansprechen auf AGO war sowohl bei Zugrundelegung der CDSS als auch der HAMD₁₇ [152] unabhängig vom jeweiligen Raucherstatus [CDSS: $\chi^2(1)=2,700$; $p=0,179$; HAMD₁₇: $\chi^2(1)=1,157$; $p=0,559$], jedoch zeigten Nichtraucher während des Beobachtungszeitraums einen stärkeren Rückgang des PANSS [95]-Gesamtscores ($F=2,872$; $p=0,027$). Zwar ergaben sich Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen verordneter AGO-Dosis und Remitter-Status im Hinblick auf die depressive Symptomatik [$\chi^2(1)=5,777$; $p=0,052$], jedoch war die AGO-Dosis unabhängig von der Anzahl gerauchter Zigaretten pro Tag [$\chi^2(1)=0,270$; $p=0,603$] und lag in der Gruppe der Raucher bei $33,33 \pm 12,20$ mg/d und bei den

Nichtrauchern bei $37,50 \pm 13,06$ mg/d. Wenngleich der prozentuale Anteil derjenigen Patienten, die AGO in einer Tagesdosis von 50 mg erhielten, in der Rauchergruppe größer war als bei den Nichtrauchern (50% vs. 33,3%), war dieser Gruppenunterschied nicht statistisch signifikant [$\chi^2(1)=0,767$; $p=0,381$].

3.5.4 Diskussion

Diese Studie ist die erste, die den Einfluss des Rauchverhaltens auf Dosierung und Wirksamkeit von AGO untersucht. In unserem Patientenkollektiv mit 27 schizophrenen Rauchern fanden sich hierbei keine Interaktionen zwischen Raucherstatus, AGO-Dosis und antidepressiver Wirksamkeit. Zwar erfuhren Nichtraucher einen statistisch signifikant stärkeren Rückgang ihres PANSS-Gesamtscores als Raucher; die depressive Symptomatik jedoch besserte sich in beiden Gruppen in vergleichbarem Ausmaß bei vergleichbaren AGO-Dosen.

Dies erstaunt vor dem Hintergrund, dass AGO einem extensiven hepatischen Metabolismus unterliegt und überwiegend durch CYP1A2 abgebaut wird [226, 227]. Dessen Stoffwechsellistung wiederum wird in erheblichem Umfang durch Zigarettenkonsum moduliert [69, 229]. Insofern liefert die fehlende Korrelation zwischen Rauchverhalten und AGO-Dosis in unserer Kohorte Hinweise darauf, dass das Therapieansprechen unabhängig von Nikotinkonsum und resultierender Enzyminduktion ist.

Diese Hypothese wird unterstützt durch zwei unterschiedliche Beobachtungen: Einerseits verfügt AGO über eine sehr kurze Halbwertszeit zwischen 0,2 und 1,4 Stunden [230] und zeigt nach der Einnahme einen raschen Wirkeintritt [231]. Obwohl es Hinweise darauf gibt, dass ein linearer Zusammenhang zwischen verabreichter Dosis und AGO-Spiegel besteht [232] und dass die Bioverfügbarkeit von AGO bei starken Rauchern (> 15 Zigaretten / Tag) sinkt [188], konnten bislang keine Talspiegel definiert und validiert werden, die als Referenz für eine suffiziente, therapeutische Dosierung gelten, sodass diese im Klinikalltag auch weiterhin nicht zur routinemäßigen Erfolgskontrolle durchgeführt wird [192]. Stattdessen werden im klinischen Setting gelegentlich Maximalspiegel 1-2 Stunden nach Medikamenteneinnahme bestimmt. Dies hätte für unsere Patienten jedoch nächtliche Blutentnahmen bedeutet, was nicht nur mit erheblichen Unannehmlichkeiten verbunden, sondern bei den ambulanten Studienteilnehmern auch nicht praktisch umsetzbar gewesen wäre, weswegen wir auf AGO-Spiegelkontrollen verzichteten.

Andererseits wurde aufgezeigt, dass AGO trotz einer zulässigen Tageshöchstdosis von 50 mg seine beste Wirksamkeit unter einer Dosierung von 25 mg/d entfaltet [233]. Insofern scheint AGO – ähnlich wie auch andere Antidepressiva [72, 75, 77, 234, 235] – keine eindeutige Dosis-Wirkungs-Beziehung zu besitzen.

Angesichts seiner chronobiotischen Charakteristika, die AGO über melatonerge MT₁/MT₂-Rezeptoren entfaltet [236], scheint es plausibel, dass stattdessen andere Faktoren von Relevanz sind als die schiere Dosierung: So könnte bspw. der Einnahmezeitpunkt bedeutsam sein, da Melatoninrezeptoren gerade um die Dämmerung ihre höchste Sensitivität aufweisen [237].

Natürlich kann nicht ausgeschlossen werden, dass der in unserer Kohorte an Rauchern beobachtete affektaufhellende Effekt unmittelbar aus dem Zigarettenrauchen resultiert. So konnte sowohl im Tiermodell [238] als auch beim Menschen [239] aufgezeigt werden, dass Nikotin über antidepressive Eigenschaften verfügt. Ebenso wurde für AP der 2. Generation wiederholt eine stimmungsstabilisierende Wirkkomponente nachgewiesen [240, 241], und die Gruppe an Rauchern in unserer Studie erhielt mit höherer Wahrscheinlichkeit eine antipsychotische Kombinationstherapie in zudem höherer Dosierung als ihr nicht-rauchender Counterpart. Dies mag sich ebenfalls unmittelbar auf die beobachteten Veränderungen der Affektivität ausgewirkt haben. Die Tatsache hingegen, dass die antipsychotische Medikation bereits über mindestens zwei Wochen vor Studieneinschluss sowie während der gesamten Beobachtungsdauer stabil war und sich das Rauchverhalten gem. Selbstauskunft im Rahmen der Studienteilnahme nicht änderte, macht es eher unwahrscheinlich, dass diese vorbestehenden Variablen einen relevanten Einfluss auf das Affektniveau hatten. Vielmehr suggeriert sie einen unmittelbaren Wirkeffekt der antidepressiven Therapie mit AGO, der sich zwischen den Gruppen (Raucher vs. Nichtraucher) nicht signifikant unterschied.

Ein wesentliches Problem dieser Studie ist neben der geringen Gruppengröße, der kurzen Beobachtungsdauer sowie dem offen-prospektiven Design insbesondere die fehlende statistische Power zum Nachweis subtiler Gruppenunterschiede. Weitere Defizite sind der Verzicht auf die Bestimmung der AGO-Serumspiegel sowie die fehlende Objektivierung des Nikotinkonsums. Zwar wurde Letzterer regelmäßig basierend auf Selbstauskunft erhoben; die Bestimmung quantifizierbarer Parameter wie bspw. die Bestimmung des Cotinin-Levels

aus Blut oder Urin unterblieb hingegen, sodass die erhobenen Daten fehleranfällig sind. Darüber hinaus ist die untersuchte Patientenkohorte nicht repräsentativ für rein depressive Populationen: Aufgrund ihrer schizophrenen Grunderkrankung erhielten sämtliche Patienten mindestens ein AP, was die Studienergebnisse konfundiert haben mag. Aus diesem Grunde sind weiterführende Untersuchungen an größeren, homogeneren Kohorten im randomisierten Design, ohne antipsychotische Begleitmedikation sowie mit fixer AGO-Dosierung [242] erforderlich, die den Zusammenhang von verwendeter Medikamentendosis und Rauchverhalten mittels elaborierterer Verfahren (z.B. CYP1A2-Gensequenzierung, Objektivierung des Nikotinkonsums) untersuchen.

3.6 Einfluss von Agomelatin auf das kognitive Funktionsniveau bei Patienten mit schizophrener Psychose.

Neurocognitive effects of agomelatine treatment in schizophrenia patients suffering from comorbid depression: Results from the AGOPSYCH study. Englisch S, Jung HS, Eisenacher S, Lewien A, Becker A, Nowak U, Braun H, Thiem J, Meyer-Lindenberg A, Zink M. J Clin Psychopharmacol 38(4): 357-61 (2018).

3.6.1 Hintergrund der Studie

Zur Relevanz kognitiver Defizite im Rahmen schizophrener Erkrankungen sei auf **2.3.3** verwiesen. Bis dato stehen keine hinreichend wirksamen medikamentösen Strategien zu deren Behandlung zur Verfügung [243].

Die den kognitiven Beeinträchtigungen zugrundeliegenden molekularen Mechanismen sind nur unvollständig verstanden. Jedoch konnten Veränderungen der glutamatergen Neurotransmission, insbesondere eine Unterfunktion am NMDA-Rezeptor, als eine wesentliche Komponente [244] identifiziert werden (vgl. **3.3.3**). Darüber hinaus wurde ein Zusammenhang zwischen Fragmentierungen circadianer Rhythmen sowie Veränderungen der Schlafspindeln im EEG mit einer Beeinträchtigung der Gedächtniskonsolidierung bei schizophrenen Patienten aufgezeigt [245].

Aufgrund seiner agonistischen Funktion an zentralen Melatonin-Rezeptoren [210] wird AGO die Eigenschaft zugeschrieben, circadiane Kreisläufe zu resynchronisieren [246]. Darüber

hinaus fungiert es als kompetitiver Antagonist an serotonergen 5-HT_{2C}-Rezeptoren, was in einem sekundären Anstieg von Dopamin und Noradrenalin im frontalen Kortex resultiert [174] (vgl. auch **3.4.1**). Durch diesen modulierenden Eingriff in zwei separate, potentielle neurobiologische Ursachen kognitiver Funktionsstörungen bei schizophrenen Patienten, könnte sich AGO kognitionsfördernd in schizophrenen Populationen auswirken. Eine erste Untersuchung diesbezüglich wurde von Bruno und Kollegen durchgeführt [201], die Verbesserungen sowohl im Stroop Task [247] als auch im Wisconsin Card Sorting Test [248] aufzeigen konnten, wenn schizophren Erkrankte AGO zusätzlich zu ihrer vorbestehenden CLZ-Behandlung erhielten.

Um die Hypothese eines kognitionsfördernden Effekts von AGO weiter zu evaluieren, untersuchten wir Veränderungen des kognitiven Funktionsniveaus in einem Kollektiv schizophrener Patienten mit komorbider Depression, denen in Ergänzung zur jeweils stabil eingestellten antipsychotischen Pharmakotherapie AGO verordnet wurde.

3.6.2 Methodik

Diese Untersuchung erfolgte als Teil der AGOPSYCH-Studie. Studienrational, Ein- und Ausschlusskriterien, durchgeführte Untersuchungen sowie eingesetzte psychometrische Skalen sind unter **3.4.1** und **3.4.2** dargestellt.

In Ergänzung zu den dort dargestellten Untersuchungen wurde die Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (MATRICS) Consensus Cognitive Battery (MCCB) [249, 250] durchgeführt. Die erste Erhebung erfolgte im Rahmen der Baseline-Visite; die zweite nach 12 Behandlungswochen mit AGO bzw. entsprechend früher im Falle eines vorzeitigen Studienabbruchs. Die erhaltenen Rohdaten wurden altersnormiert in standardisierte T-Werte transformiert und beinhalteten folgende kognitive Domänen: (1) Verarbeitungsgeschwindigkeit (*speed of processing*); (2) Aufmerksamkeit / Vigilanz (*attention / vigilance*); (3) Arbeitsgedächtnis (*working memory*); (4) Verbales Lernen (*verbal learning*); (5) Visuelles Lernen (*visual learning*); (6) Logisches Denken / Problemlöseverhalten (*reasoning / problem solving*); (7) Soziale Kognition (*social cognition*). Außerdem wurde ein Gesamtscore über sämtliche der o.g. Domänen berechnet.

Die prämorbid Intelligenz (IQ) wurde als Mittelwert aus den Ergebnissen zweier separater Intelligenztests errechnet. Hierzu wurde als zeitökonomisches, sprachbasiertes Instrument der Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest, Version B (MWT-B) [251] herangezogen;

darüber hinaus kamen als non-verbales Instrument die Raven Standard Progressive Matrices [252] zum Einsatz.

Die statistische Auswertung erfolgte mittels SPSS, Version 23. Die Datenverteilung wurde anhand von Histogrammen sowie des Kolmogorov-Smirnov-Tests untersucht. Zur Berechnung von Veränderungen im Zeitverlauf kam im Falle normalverteilter Daten der t-Test für verbundene Stichproben, im Falle nicht-normalverteilter Daten der Wilcoxon-Test zur Anwendung, wobei zur Vermeidung einer Fehlerakkumulation die Bonferroni-Korrektur für die t-Tests herangezogen wurde ($n=7$; $\alpha_{\text{korrigiert}}=0,0014$). Korrelationen wurden mittels Pearson's r für parameterische und Spearman's ρ für nicht-parametrische Daten berechnet.

3.6.3 Ergebnisse

Die prämorbid Intelligenz war mit einem IQ von $100,67 \pm 17,62$ normwertig. Demgegenüber lag das kognitive Leistungsvermögen sowohl zu Studienbeginn als auch bei Ende des Beobachtungszeitraums mindestens eine Standardabweichung unter dem von gesunden Stichproben.

Im Behandlungsverlauf fand sich eine Verbesserung des MCCB-Gesamtscores ($Z=-2,573$; $p=0,01$; $r=0,35$), die von einem statistisch signifikanten Anstieg des logischen Denkens / Problemlöseverhaltens begleitet war ($t=-3,819$; $p=0,001$; $r=0,59$) (vgl. **Abbildung 7**).

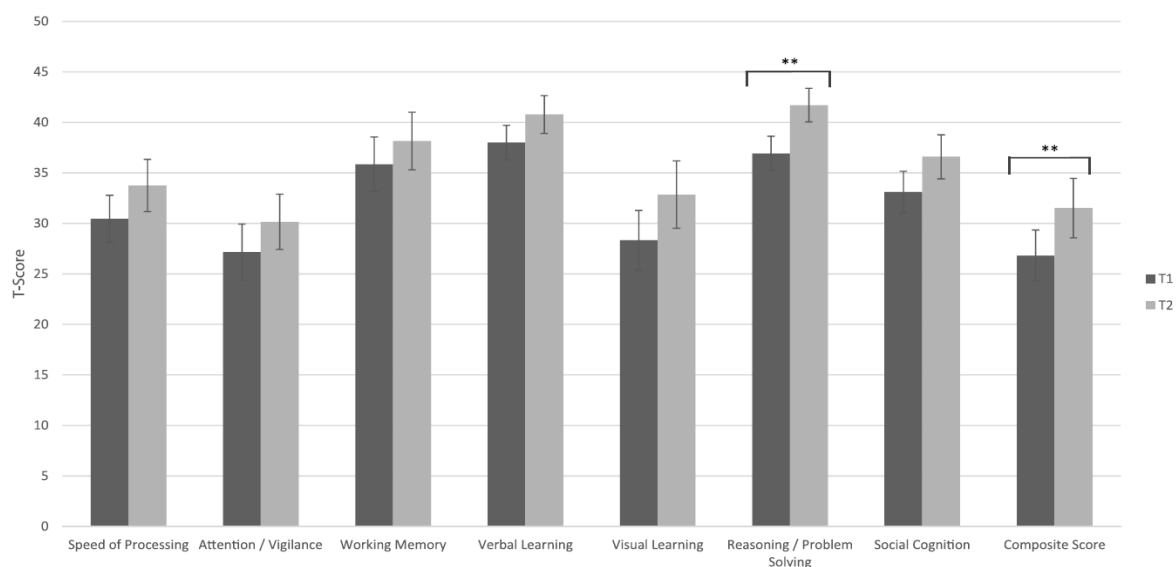


Abbildung 7 (entspricht **Abb. 1** aus *Englisch et al., 2018 [253]*): Grafische Darstellung der mittels MCCB erhobenen kognitiven Domänen sowie des MCCB-Gesamtscores vor (T1) und nach (T2) Behandlung mit AGO. Die Balken stellen die jeweiligen Mittelwerte dar; die Streubalken die Standardabweichung. Das Signifikanzniveau ist folgendermaßen dargestellt: * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$.

Obwohl sich weder der MCCB-Gesamtscore noch die einzelnen Subdomänen zwischen neu diagnostizierten Patienten und denjenigen mit ≥ 5 -jähriger Krankheitsdauer (DOI, *duration of illness*) unterschieden, bestand eine trendweise inverse Korrelation zwischen DOI und beobachteter Verbesserung des Subscores für logisches Denken / Problemlöseverhalten ($r=-0,344$; $p=0,079$), was bedeutet, dass die Patienten mit kürzerer DOI eine stärkere Zunahme auf den o.g. Symptomdomänen erfuhren.

Patienten mit unbeeinträchtigtem Schlafverhalten gem. PSQI [184] erzielten tendenziell bessere Leistungen sowohl des Arbeitsgedächtnisses ($t=2,021$; $p=0,056$) als auch auf dem MCCB-Gesamtscore ($U=39,5$; $p=0,074$) im Vergleich zu denjenigen mit Schlafstörungen (PSQI ≥ 6). Darüber hinaus erfuhren Patienten mit ungestörtem Nachtschlaf eine tendenziell ausgeprägtere Verbesserung der Verarbeitungsgeschwindigkeit ($t=2,021$; $p=0,056$) als diejenigen mit beeinträchtigtem Schlafverhalten.

Die beobachteten Verbesserungen des kognitiven Leistungsniveaus waren nicht korreliert mit Veränderungen auf anderen psychometrischen Skalen: CDSS: $r=-0,178$; $p=0,375$; HAMD₁₇: $r=0,041$; $p=0,838$; PANSS_{pos}: $r=-0,05$; $p=0,803$; PANSS_{neg}: $r=0,022$; $p=0,915$; PSP: $r=0,13$; $p=0,527$.

3.6.4 Diskussion

In unserer Kohorte fand sich nach 12-wöchiger Behandlung mit AGO ergänzend zu einer vorbestehenden antipsychotischen Medikation eine statistisch signifikante Besserung sowohl des MCCB-Gesamtscores als auch der Subdomäne logisches Denken / Problemlöseverhalten.

Über pro-kognitive Effekte von AGO berichteten bereits Bruno et al. im Jahr 2014 [201], wobei sich deren Patientenkollektiv hinsichtlich Gruppengröße, DOI und antipsychotischer Medikation deutlich von unserem unterschied. Trotzdem waren die in unserer Kohorte beobachteten Veränderungen hinsichtlich der neurokognitiven Funktionen in Qualität und Quantität denjenigen der Arbeitsgruppe um Bruno vergleichbar, sodass wir deren Befunde in einer deutlich heterogeneren Klientel und auf einem umfassenderen Messinstrument zu reproduzieren vermochten.

Präklinische Hinweise auf einen kognitionsfördernden Effekt lieferte ein Tierversuch, in welchem AGO-behandelte Ratten im Morris Water Maze signifikant besser abschnitten als unbehandelte Tiere [254]. Die beobachtete Zunahme des kognitiven Funktionsniveaus beim

Nagetier wurde auf AGO-assoziierte Veränderungen der hippokampalen Plastizität [255] zurückgeführt, welche bei der räumlichen Navigation von zentraler Bedeutung ist. Dies mag gleichzeitig eine Erklärung dafür liefern, weswegen sich bei unserem Patientenkollektiv eine Zunahme des logischen Denkens und Problemlöseverhaltens fand, welches anhand von Labyrinthen mit steigendem Schweregrad untersucht wird.

In der Vergangenheit wurde aufgezeigt, dass die neurokognitive Fertigkeit bei schizophrenen Patienten unmittelbar durch Positiv- und Negativsymptome beeinflusst wird [256]. Darüber hinaus gelten kognitive Beeinträchtigungen als zentrales Symptom bei der unipolaren Depression [257]. Die in unserem Kollektiv beobachteten Veränderungen der Kognition waren jedoch weder mit psychotischen oder affektiven Symptomen noch mit anderen psychometrischen Entitäten korreliert, was die Hypothese unterstützt, dass kognitive Beeinträchtigungen eine eigene Symptomdomäne der Schizophrenie darstellen [258].

Eine Subgruppenanalyse unseres Patientenkollektivs ergab, dass Patienten mit längerer DOI eine geringere Verbesserung des kognitiven Funktionsniveaus erfuhren als diejenigen, deren Diagnosestellung weniger als 5 Jahre zurücklag. Diese Beobachtungen werden gestützt durch die Ergebnisse früherer Studien, die aufzeigten, dass die Fähigkeit zur Modulation kognitiver Fertigkeiten im Krankheitsverlauf schizophrener Psychosen abnimmt [259-261] und dass Patienten mit unbeeinträchtigtem Schlafverhalten über eine bessere kognitive Plastizität verfügen als diejenigen mit manifester Schlafstörung [262-264].

Einen möglichen Erklärungsansatz hierfür liefern sowohl das körpereigene Hormon Melatonin, dem bei der Synchronisation zirkadianer Rhythmen eine bedeutende Rolle zukommt, als auch die Wirkweise von AGO: Es konnte gezeigt werden, dass der nächtliche Melatonin-Spiegel bei Patienten mit schizophrener Psychose niedriger liegt als bei gesunden Kontrollen (zusammengefasst in [203]). AGO entfaltet seine Wirkung an melatonergen MT_1/MT_2 -Rezeptoren, wodurch der zentrale Melatonin-Tonus gesteigert wird. Sein zusätzlicher Antagonismus an zentralen $5-HT_{2C}$ -Rezeptoren bewirkt außerdem eine vermehrte Freisetzung von Dopamin im präfrontalen Kortex [174]. Störungen der dopaminergen Neurotransmission wiederum konnten als wesentliche Ursache kognitiver Dysfunktion bei schizophrenen Psychosen identifiziert werden [265], und Cariprazin, ein Agonist an zentralen Dopamin D_2 und D_3 -Rezeptoren, vermochte sowohl bei Nagetieren [266] als auch im Menschen [267] kognitive Defizite teilweise zu antagonisieren. Da AGO auf

molekularer Ebene ähnliche Effekte nach sich zieht, verfügt es über einen prinzipiell interessanten Ansatz zur Behandlung kognitiver Defizite bei schizophrenen Patienten.

Ob dieses Interesse jedoch über ein rein akademisches hinausgeht und klinische Relevanz erlangen wird, bleibt höchst fraglich: Obwohl die in unserer Studienpopulation aufgezeigten Veränderungen statistisch signifikant waren, waren diese klinisch derart gering, dass sie sich nicht in der Alltagsfunktionalität reflektierten. Darüber hinaus waren die beobachteten Verbesserungen der kognitiven Funktionen umso ausgeprägter, je geringer das Ausmaß der Schlafstörung und je höher die prämorbid Intelligenz war, sodass unklar bleibt, ob es sich bei den beobachteten Veränderungen überhaupt um einen Medikamenteneffekt handelt, oder ob die Umgebungsvariablen allein eine hinreichende Erklärung hierfür liefern.

Auch darüber hinaus birgt diese Studie einige wesentliche Limitationen, welche die Interpretation der erhobenen Daten erschwert. Neben der kurzen Beobachtungsdauer und dem offen-prospektiven Design stellt insbesondere auch die starke Heterogenität unseres Patientenkollektivs ein Problem dar. Zwar wird hierdurch ein naturalistisches Behandlungssetting abgebildet, jedoch sind keine Aussagen darüber möglich, ob bestimmte Patienten-Subgruppen besonders von einer Behandlung mit AGO profitieren könnten. Darüber hinaus beruhten Angaben zur Schlafqualität lediglich auf Selbstauskunft, wohingegen keine Objektivierung des Schlafverhaltens mittels Polysomnographie erfolgte. Insofern sollten Folgeuntersuchungen in größeren, homogeneren Patientenkohorten erfolgen, ein *placebo*-kontrolliertes, randomisiertes und doppelblindes Design umfassen und ggf. objektivierende Untersuchungen zur Untersuchung des Schlafverhaltens beinhalten.

4. Zusammenfassung und Ausblick

Die Gruppe der schizophrenen Psychosen zählt zu den schwerwiegendsten psychischen Erkrankungen überhaupt. Langfristig schmälern sie sowohl das psychosoziale Funktionsniveau als auch die Lebensqualität der Betroffenen [268] und gehen mit hohen sozioökonomischen Kosten [269] sowie erheblichem Leid für die Betroffenen [270] einher.

Von der Zielsetzung der 2015 initiierten „Precision Medicine Initiative“, die den Einsatz einer möglichst spezifischen, nebenwirkungsarmen und patientenindividuellen Pharmakotherapie propagiert, ist die Psychiatrie im Allgemeinen und die Schizophreniebehandlung im Speziellen noch weit entfernt [271]. Vielmehr stehen aufgrund der multifaktoriellen und bis dato nur unvollständig verstandenen Ätiopathogenese im Sinne komplexer Gen-Umwelt-Interaktionen [17, 18] keine kausalen Ansätze für die Therapie schizophrener Psychosen zur Verfügung, sodass sich deren Behandlung auch weiterhin auf symptomatische Strategien wird beschränken müssen [272].

Ziel jeglicher therapeutischen Intervention sollte die vollständige Symptomremission sein, da residuale Symptome sowohl mit einem schlechteren Funktionsniveau [273] als auch einem höheren Rezidivrisiko einhergehen [274, 275]. Zur Erlangung dieses Zieles stehen pharmakologische, psycho- und soziotherapeutische Therapieansätze zur Verfügung, wobei der Psychopharmakotherapie hierbei unverändert eine zentrale Rolle zukommt, auch weil sie oftmals erst den Zugang für anderweitige Therapieverfahren eröffnet [43]. Die Pharmakotherapie ihrerseits stützt sich primär auf die Substanzklasse der AP, wobei der aktuelle Grundsatz des „one size fits all“ zu ernüchternden Remissionsraten führt [59, 60] und den Behandler vor die Schwierigkeit stellt, auch denjenigen Patienten ein Angebot zu unterbreiten, die nach leitliniengerechter Therapieoptimierung weiterhin nicht oder nur unvollständig remittieren bzw. bei denen CLZ keine Therapieoption darstellt.

Wie im entsprechenden Falle weiter zu verfahren ist, bleibt der Erfahrung und Einschätzung des jeweiligen Behandlers überlassen, der im Spannungsfeld zwischen klinischem Erfordernis, Patientenpräferenz und Nutzen-Risiko-Abwägung über Therapieschritte zu entscheiden hat, die dann oftmals nicht mehr leitlinienkonform sind und häufig auch außerhalb der eigentlichen Indikation (*off-label use*) erfolgen.

Hieraus ergeben sich ethische, rechtliche sowie Fragen der Kostenerstattung, die durch das Bundesverfassungsgericht geregelt sind („Nikolausbeschluss“ vom 06.12.2005; Az.: 1 BvR 347/98 [276]) und welche den Behandler in seiner Entscheidungsfindung beeinflussen.

Damit eine *off-label* Pharmakotherapie durch den Versicherungsträger vergütet wird, muss sichergestellt sein, dass

- eine schwerwiegende, lebensbedrohliche oder die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigende Erkrankung vorliegt
- anderweitige, zugelassene Therapien nicht verfügbar sind
- aufgrund der Datenlage die begründete Aussicht bestehen, dass mit dem Arzneimittel ein kurativer oder palliativer Behandlungserfolg erzielt werden kann, beispielsweise durch Ergebnisse einer Phase-III-Studie oder anderweitig erlangter Erkenntnisse von gleicher Qualität, die einen relevanten Nutzen oder eine relevante Wirksamkeit mit einem vertretbaren Risiko belegen

Während der erste Punkt bei schizophrener Erkrankung klar zu bejahen ist, ist der zweite Aspekt weniger eindeutig: Oftmals gibt es verfügbare Medikamente mit entsprechendem Wirksamkeitsnachweis, die jedoch nicht bei schizophrenen Patienten erprobt und daher nicht entsprechend zugelassen sind (z.B. Antidepressiva). Der weitaus problematischste Punkt ist das Vorliegen von Studiendaten mit entsprechender Evidenz.

Auch die Empfehlungen nationaler und internationaler Fachgesellschaften gründen auf Arbeiten möglichst hoher Evidenzstufe, weswegen primär Erkenntnisse aus Meta-Analysen, zumindest aber aus randomisierten und doppelblinden Studien einfließen. Dieses Paradigma ist hinsichtlich der Prädiktion eines Therapieerfolgs äußerst sinnvoll, setzt allerdings Verfügbarkeit entsprechender Studiendaten in hinreichender Menge und Qualität voraus und geht andererseits mit der Notwendigkeit einer regelmäßigen Leitlinienaktualisierung einher, die auch neueren Entwicklungen der Pharmakotherapie Rechnung trägt. Bedenkt man, dass die jüngste Aktualisierung der AWMF-Praxisleitlinie Schizophrenie 14 Jahre in Anspruch genommen hat, wird offenbar, dass zwangsläufig keine Tagesaktualität gegeben sein konnte. Selbst bei kontinuierlicher Aktualisierung der Behandlungsleitlinien wäre eine umfassende Studienlage mit hinreichendem Evidenzniveau jedoch schwer realisierbar, da die Durchführung von Studien hinreichender Qualität nicht nur zeit-, sondern v.a. auch kostenintensiv ist und insofern zumeist nur dann erfolgt, sofern auch herstellerseitig ein

begründetes Interesse besteht. Dieses endet üblicherweise mit dem Auslaufen des Patentschutzes.

Die resultierende Bedarfslücke kann zumindest teilweise durch Fallserien, Beobachtungs- sowie *Proof-of-Concept*-Studien geschlossen werden, die dann in Abhängigkeit vom Ergebnis als Grundlage für weiterführende Forschungsbemühungen dienen können [277-280]. Hiermit kann schließlich im längerfristigen Verlauf eine hinreichende Evidenz durch randomisiert-kontrollierte Studien und Metaanalysen erzielt werden, basierend auf welcher Therapieentscheidungen dann vergütbar werden und die Eingang in die einschlägigen Leitlinien finden. Zwischenzeitlich vermögen Arbeiten geringerer Evidenz, behandlerseitige Empfehlungen zumindest durch Erfahrungswerte zu untermauern und etwaige Probleme wie Nebenwirkungen oder pharmakokinetische Interaktionen zu detektieren.

In der vorliegenden kumulativen Habilitationsschrift wurden hypothesengeleitet verschiedene neuartige pharmakotherapeutische Strategien untersucht, die das Ziel einer Remission unterschiedlicher Symptomdomänen bei schizophrener Psychose verfolgten, die auf eine zum Erhebungszeitpunkt leitliniengerechte Therapie nur unzureichend respondiert hatten. Wenngleich die statistische Aussagekraft der dargestellten Untersuchungen aufgrund der teilweise sehr kleinen Kohortengrößen sowie der jeweils nicht-randomisierten Designs deutlich eingeschränkt ist, zeichnen sich die dargelegten Behandlungsstrategien durch ihren hypothesengeleiteten Ansatz und hohen Innovationsgehalt aus, der andere Arbeitsgruppen dazu animierte, weiterführende Studien [281-283] zu initiieren, und die trotz der genannten Limitationen teilweise Eingang in die Behandlungsempfehlungen der WFSBP fanden [170, 284].

In **Publikation I** wurde AMS als komplementär wirksames AP zusätzlich zur vorbestehenden antipsychotischen Monotherapie mit Quetiapin verordnet und führte bei sämtlichen Probanden zu einer weitgehenden Remission produktiv-psychotischen Erlebens. Begleitend kam es zu einem Rückgang des schizophrenen Negativsyndroms sowie zu einer affektiven Stabilisierung. Einen ähnlichen Ansatz verfolgte mittlerweile die COMBINE-Studie [281, 285], bei welcher die Grundannahme eines überlegenen Therapieerfolgs unter Kombinationsbehandlung zweier Substanzen mit synergistischem Rezeptorprofil (AMS + Olanzapin) gegenüber der jeweiligen Monotherapie im randomisierten, doppelblinden Design in einem großen Kollektiv schizophrener Patienten (n=303) untersucht und bestätigt wurde [286].

Aus aktueller Sicht muss unsere Studie vor dem Hintergrund einer umfassenden Kohortenstudie von Tiihonen et al. diskutiert werden, welche die Effekte antipsychotischer Mono- oder Kombinationstherapie auf die Rehospitalisierungsrate untersuchte und zeigte, dass das Risiko einer Rehospitalisierung unter Kombination zweier AP zwar generell niedriger ist als unter antipsychotischer Monotherapie, dass diese Wahrscheinlichkeit für Quetiapin in Kombination mit Amisulprid (gelistet unter „other orals“) jedoch mit einer Hazard Ratio von 0,74 deutlich ungünstiger ausfällt als bei anderen Kombinationsstrategien [287]. Dieser valide, relevante und sehr an der psychosozialen Funktion orientierte Studienendpunkt unterscheidet sich maßgeblich vom Endpunkt unserer Studie. Damit können aktuelle Zweifel an der Bedeutung einer QTP-AMS-Kombinationstherapie zwar nicht abschließend ausgeräumt werden; die Befunde relativieren die von uns erhobenen Daten jedoch in relevantem Ausmaß.

Dennoch rät die seit 2019 vorliegende, aktualisierte S3-Leitlinie Schizophrenie [44] mittlerweile nicht mehr so strikt von antipsychotischen Kombinationsbehandlungen ab wie die Vorläufer-Version [43], sondern kommentiert sie als Option (*Empfehlung 46: Die Kombination aus zwei Antipsychotika kann unter Kontrolle der Nebenwirkungen und Interaktionen angeboten werden, wenn eine Monotherapie mit drei verschiedenen Antipsychotika unter Einschluss von Clozapin kein ausreichendes Ansprechen bewirkt hat. Empfehlungsgrad: KKP*).

Bei entsprechenden Kombinationsstrategien sollte allerdings stets das Bewusstsein für additive oder ggf. sogar potenzierende Neben- und Wechselwirkungen vorhanden sein, sodass diese nur unter enger Nutzen-Risiko-Abwägung und unter engmaschiger Kontrolle unerwünschter Arzneimittelwirkungen zu erfolgen hat.

Mit **Publikation II** wurde erstmals PGB in einem Kollektiv 11 konsekutiver schizophrener Patienten mit therapierefraktären Ängsten angewandt: Durch die ergänzende Gabe kam es ausnahmslos zu einer Remission der angstbesetzten Indexsymptomatik, was von einer Besserung von Stimmung und produktiv-psychotischem Erleben begleitet war. Hierdurch wurde nicht nur in sämtlichen Fällen das Absetzen von Benzodiazepinen möglich, sondern konnte im Falle antipsychotisch mehrfachbehandelter Patienten die antipsychotische Medikation reduziert werden.

Unter Zugrundelegung unserer Arbeit, untersuchte J. Dörr in seiner Dissertation [283] anhand einer retrospektiven Fall-Kontrollstudie die Wirksam- und Verträglichkeit einer Augmentationsbehandlung mit PGB zusätzlich zur jeweils vorbestehenden antipsychotischen Medikation. Bei insgesamt 101 Patienten mit schizophrener Erkrankung und klinisch relevanter Angstsymptomatik, wurden basierend auf einer retrospektiven Fall-Kontrollstudie einzelne Items der PANSS (P04 – Erregung; G02 – Angst; G04 – Anspannung; G16 – aktives soziales Vermeidungsverhalten) vor und nach PGB-Behandlung analysiert. In der Interventionsgruppe (n=53) zeigte sich eine statistisch signifikante Besserung des PANSS-Items G02 gegenüber der Kontrollgruppe (n=48), wohingegen sich bzgl. der PANSS-Items P04, G04 und G16 keine Gruppenunterschiede nachweisen ließen. Analog zu unseren Beobachtungen war in der PGB-behandelten Patientenkohorte ein deutlicher Rückgang bzgl. der Einnahmefrequenz angstlindernder Bedarfsmedikamente zu konstatieren, wohingegen in Diskrepanz zu unserer Erhebung keine Einsparung antipsychotisch wirksamer Medikamente möglich war.

Schjerner et al. [282] evaluierten den Einsatz von PGB bei schizophrenen Patienten mit behandlungsresistenten Ängsten erstmals im randomisierten, doppelblinden Design. Hierbei fanden sie eine statistisch signifikante Besserung der Angstsymptomatik unter Zugrundelegung der HAMA₆, wohingegen sich die Gruppenunterschiede basierend auf der HAMA₁₄ nicht mehr nachweisen ließen.

Angesichts der bislang dürftigen Evidenz sind weiterführende RCTs mit größeren Patientenkollektiven erforderlich, um die Relevanz von PGB in der Schizophreniebehandlung sowie eventuelle weitere Sicherheitsaspekte zu evaluieren. Nichtsdestotrotz fand die Augmentation mit PGB bereits Eingang in die Behandlungsempfehlungen der World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP; S. 356 f.), wo basierend auf unserer Fallserie sowie dem Einzelfallbericht von Schönfeldt-Lecuona [114] PGB als Therapieoption bei therapieresistenten Ängsten (Evidenzkategorie C2, Empfehlungsgrad 4) aufgezeigt wird [284].

Anhand der **Publikationen III** und **IV** wurden mit BUP und AGO zwei Antidepressiva betrachtet, die über einen von der reinen Modulation serotonerger Neurotransmission abweichenden Wirkmechanismus verfügen und über deren antidepressiven Effekt in schizophrenen Populationen zum Zeitpunkt der Erhebung keinerlei Daten vorlagen.

BUP erwies sich hierbei trotz seines stimulierenden Effekts auf das dopaminerge System nicht nur als gut antidepressiv wirksam. Auch das Negativsyndrom und die globale Psychopathologie besserten sich hierunter bei sämtlichen Patienten deutlich, ohne dass es zu einer Zunahme psychotischer Symptome gekommen wäre. In einer daraufhin angefertigten Übersichtsarbeit zur Nutzen-Risiko-Abwägung von BUP bei Patienten mit psychotischer Grunderkrankung [171] konnte aufgezeigt werden, dass das Risiko für das Auftreten psychotischer Symptome mit der jeweiligen pharmakokinetischen Darreichungsform von BUP korreliert ist, wohingegen die Dosierung von untergeordneter Relevanz ist (3.3.4). Insofern scheint der Einsatz von retardiertem BUP bei gleichzeitig bestehender antipsychotischer Therapie bei Schizophrenien und anderen psychotischen Störungen sicher – eine Erkenntnis, die ebenfalls in der aktuellen Revision der WFSBP-Behandlungsleitlinien schizophrener Erkrankungen [170] berücksichtigt wurde (S. 149).

AGO zeigte im Rahmen einer *Proof-of-Concept*-Studie einen guten antidepressiven Effekt. Parallel kam es auch hier zu einer signifikanten Besserung des Negativsyndroms und des psychosozialen Funktionsniveaus. Eine Zunahme produktiv-psychotischen Erlebens wurde nicht beobachtet, und auch die übrige Verträglichkeit gestaltete sich als unproblematisch. Trotz seines melatonergen Wirkprofils wurde jedoch keine nennenswerte Stabilisierung des Schlafverhaltens beobachtet, was einen Wirkansatz jenseits schlafsynchronisierender Eigenschaften nahelegt.

In **Publikation V** wurde anhand eines Gruppenvergleichs erstmals untersucht, inwiefern das Rauchverhalten Einfluss auf den antidepressiven Effekt von AGO hat. Obwohl AGO einem extensiven hepatischen Metabolismus unterliegt und Substrat von CYP1A2 ist, deren Aktivität unmittelbar durch das Rauchverhalten moderiert wird, ergab sich weder hinsichtlich des antidepressiven Effekts noch hinsichtlich der verwendeten Tagesdosis ein signifikanter Gruppenunterschied zwischen Rauchern und Nichtrauchern. Dies deutet auf Mechanismen jenseits eines reinen Dosis-Wirkungs-Effekts hin, wie er auch für andere Antidepressiva beschrieben ist: Metaanalysen wiesen reproduzierbar nach, dass modernere Antidepressiva wie selektive Serotonin- (SSRI) bzw. Serotonin- und Noradrenalin- (SNRI) Wiederaufnahmehemmer sowie Mirtazapin ihre beste Wirksamkeit im niedrigen und mittleren Dosisbereich entfalten, die dann jedoch in eine Plateauphase übergeht, um anschließend z.T. auch wieder abzufallen [288, 289].

Mit **Publikation VI** schließlich wurde der Einfluss von AGO auf das neurokognitive Funktionsniveau schizophrener Patienten untersucht. Hierbei zeigten sich kleine bis mittlere Korrelationen mit dem MCCB-Gesamtscore sowie dem Problemlöseverhalten, wohingegen es keinen Zusammenhang mit den anderen untersuchten Kognitionsdomänen gab. In der Subgruppenanalyse zeigte sich eine inverse Korrelation zwischen Krankheitsdauer und Verbesserung des Problemlöseverhaltens, wohingegen die beobachteten Effekte unabhängig von psychometrischen Parametern wie Schwere des depressiven Syndroms oder der Negativsymptomatik waren. Trotz der gegebenen statistischen Signifikanz waren die beobachteten Effekte klinisch vernachlässigbar, was die Frage nach der Relevanz entsprechender statistischer Kenngrößen aufwirft. So ist der p-Wert regelmäßig Gegenstand von Diskussionen bei der Suche nach klinisch aussagekräftigeren Variablen [290, 291].

Bei sämtlichen der in dieser kumulativen Habilitationsschrift vorgestellten Strategien handelt es sich um rein symptomatische Ansätze, die unter Achtung etwaiger Kontraindikationen sowie der Wahrung regelmäßiger Sicherheits- und Verträglichkeitskontrollen grundsätzlich zu jedem Erkrankungszeitpunkt eingesetzt werden und dem übergeordneten Ziel einer vollständigen Symptomremission (s.o.) dienlich sein können.

Aus Aspekten der Verträglichkeit und patientenseitigen Akzeptanz sollte jedoch auch weiterhin der Grundsatz „So viel wie nötig, so wenig wie möglich“ gelten, wobei fraglich ist, inwiefern das Ziel einer antipsychotischen Monotherapie kurz- bis mittelfristig realisierbar sein wird. Neuere Entwicklungen der antipsychotischen Pharmakotherapie greifen oftmals auf bereits bekannte Mechanismen zurück und stellen insofern nur eine Modifikation bereits bestehender Substanzen, jedoch keine grundlegende Neuerung dar.

So besitzt das seit 2018 in den USA zugelassene Brexpiprazol [292] zwar eine etwas höhere Affinität zu Serotoninrezeptoren, verfügt mit seinem intrinsischen Partialagonismus zu Dopamin-D₂-Rezeptoren anderweitig jedoch über ein vergleichbares Wirkprofil wie das seit Jahren etablierte Aripiprazol [293]. Cariprazin, das ebenfalls 2018 Marktzulassung erlangte, erweitert das Wirkprofil von Aripiprazol um eine Affinität zu Dopamin-D₃-Rezeptoren [294], verfolgt jedoch ebenfalls keinen substantiell neuen Wirkansatz. Dennoch bestätigte das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) einen Zusatznutzen bei der Langfrist-Behandlung der Negativsymptomatik [295]. Bei Perospiron [296] sowie Lurasidon [297] handelt es sich um strukturelle Analoga zu Ziprasidon [298], mit

jeweils vergleichbaren Rezeptoraffinitäten und Verträglichkeitsprofilen. Für Lurasidon konnte das IQWiG keinen Zusatznutzen erkennen, weswegen die Firma Takeda Pharmaceuticals GmbH die Substanz im März 2015 in Deutschland wieder vom Markt nahm [299].

Basierend auf der Glutamathypothese der Schizophrenie [300-302] wurden ab den frühen 2000er Jahren große Erwartungen in unterschiedliche Modulatoren des Glutamatsystems gesetzt [303]; diese konnten ihre Versprechungen bislang jedoch nicht halten: So vermochte Bitopertin, ein Glycin-Wiederaufnahmehemmer, nach anfänglicher Euphorie die Erwartungen nicht zu erfüllen [304], sodass seitens des Herstellers keine weiteren Forschungsbemühungen angestrengt wurden. Auch andere Glutamat-Modulatoren erwiesen sich überwiegend als unwirksam [305], wobei der Glycintransporter-Inhibitor BI 425809 im Rahmen einer Phase 2-Studie zu deutlichen Verbesserungen der Kognition bei schizophrenen Patienten führte [306] und damit Hoffnungen auf einen neuartigen Behandlungsansatz nähren. Die in der Pathogenese schizophrener Psychosen relevante Interaktion von dopaminerger und glutamaterger Neurotransmission [307] wird außerdem mit Lumateperon adressiert: Mit diesem zwar in Deutschland noch nicht erhältlichen, jedoch durch die FDA zugelassenen Präparat steht erstmals eine Substanz zur Verfügung, die gleichermaßen die serotonerge, dopaminerge und glutamaterge Neurotransmission moduliert und damit in drei für die Schizophrenie zentrale Transmittersysteme eingreift [308]. Mit Natriumbenzoat (E211) wird aktuell außerdem ein Inhibitor der D-Aminosäureoxidase (DAAO) und Aktivator des NMDA-Rezeptors [309] untersucht, der im Rahmen einer Phase 2a-Studie bei CLZ-resistenter Schizophrenie eine Überlegenheit gegenüber *placebo* sowohl hinsichtlich Negativ- als auch Positivsymptomatik zeigte [310]. Derzeit kommt die Substanz im Rahmen einer internationalen Phase 2b/3-Multicenterstudie als Add-On-Therapie sowohl bei behandlungsbedürftiger als auch bei therapierefraktärer Schizophrenie zum Einsatz; eine Zwischenauswertung ist bis dato nicht erfolgt. Ebenfalls in die glutamaterge Neurotransmission greift Evenamid ein, welches mittels Blockade spannungsabhängiger Natriumkanäle die Freisetzung von Glutamat moduliert und offenbar erfolgreich in einer Phase 2a-Studie zum Einsatz kam. Weswegen diesbezüglich nur Börsenberichte und Statements auf der Firmenwebsite [311], jedoch keine peer-reviewten Artikel vorgelegt wurden, bleibt das Geheimnis des Herstellers.

Ein gänzlich neues Wirkprinzip verfolgt derzeit die Substanz SEP-363856: Diese verfügt über keinerlei Effekte auf Dopamin-D₂- bzw. NMDA-Rezeptoren, sondern fungiert als Agonist am serotonergen 5-HT_{1A}-Rezeptor sowie am Trace Amine-Associated Receptor 1 (TAAR1) [312] und konnte in einer Phase 2b/3- Studie sowohl im kurzfristigen Verlauf als auch über eine 6-monatige Anschlussbeobachtung signifikant stärkere Reduktionen des PANSS-Scores erzielen als *placebo*. Mit der PANSS-Verbesserung einhergehend waren günstige Entwicklungen der allgemeinen Erkrankungsschwere und der Negativsymptomatik zu beobachten, weswegen das benannte Wirkprinzip eine interessante Forschungsrichtung für die Zukunft darstellt [313].

Auf patientenseitig großes Interesse stoßen immer wieder Substrate der Cannabispflanze, wobei insbesondere Cannabidiol (CBD) eine fehlende psychotomimetische Aktivität sowie protektive Eigenschaft nachgesagt wird [314]. In einem RCT fanden sich vergleichbare Effekt von CBD und AMS bei Schizophrenie-Patienten mit akutem psychotischem Syndrom [315]; zwei weitere Studien, in denen CBD als Add-On-Behandlung zusätzlich zur vorbestehenden antipsychotischen Medikation zum Einsatz kam, erbrachten weder hinsichtlich der psychotischen Primärsymptomatik [316] noch bzgl. kognitiver Parameter [317] einen Zusatznutzen von CBD, sodass neuere Reviewartikel [318] und Metaanalysen [319, 320] aktuell keine hinreichende Evidenz zu dessen Einsatz in der Schizophreniebehandlung sehen.

Samidorphan schließlich, ein Antagonist an zentralen μ -Rezeptoren [321], wird derzeit als Add-On-Behandlung zur Gewichtskontrolle unter Olanzapin erprobt und zeigte deutlich günstigere Kurvenverläufe der Gewichtsentwicklung als Olanzapin alleine [322]. Ein Effekt auf die psychotische Primärsymptomatik stand hier nicht im Focus des Forschungsinteresses.

Die dargelegten Entwicklungen zeigen, dass vermutlich noch Jahre vergehen werden, bevor Substanzen mit neuem Wirkmechanismus und umfassender Wirksamkeit verfügbar sind. Bis dahin wird sich die Behandlung schizophrener Psychosen auch weiterhin auf das Repertoire aktuell verfügbarer AP beschränken müssen, welche mit Ausnahme von CLZ weitgehend vergleichbare Wirkstärken zeigen [323] und denen gemeinsam ist, dass sie lediglich symptomatische Therapien darstellen, wohingegen mittel- bis langfristig keine kausalen Therapieansätze verfügbar sein werden.

Der einzig bislang robust reproduzierbare und kohortenübergreifend günstige prädiktive Marker ist die Dauer der unbehandelten Psychose (DUP) [324]. Diese korreliert unmittelbar

mit der Krankheitsprognose, weswegen die Relevanz einer frühzeitigen Diagnosestellung und Behandlungsinitiierung nicht überschätzt werden kann und weswegen künftige Forschungsbemühungen einen stärkeren Focus auf die Identifikation und Behandlung von Hochrisiko-Populationen legen sollten. Darüber hinaus sollten – und werden in aktuellen Studien – neben rein psychopathologischen Parametern auch zunehmend subjektive Endpunkte [270, 325] der Lebensqualität in den Mittelpunkt der klinischen Forschung gerückt. Wenngleich also auf kurz- und mittelfristige Sicht auch weiterhin keine Heilung schizophrener Psychosen i.S. einer *restitutio ad integrum* möglich sein wird, so kann auf diese Weise zumindest das Leid der Betroffenen gelindert und im Rahmen der verfügbaren Therapiemöglichkeiten ein möglichst würdiges und lebenswertes Leben erzielt werden.

5. Sonderdrucke der Publikationen I – VI

- I. **Englisch S**, Enning F, Grosshans M, Marquardt L, Waltereit R, Zink M: Quetiapine combined with amisulpride in schizophrenic patients with insufficient responses to quetiapine monotherapy. *Clin Neuropharmacol* 2010a; 33(5): 227-9.
- II. **Englisch S**, Eßer A, Enning F, Hohmann S, Schanz H, Zink M: Augmentation with pregabalin in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2010b; 30(4): 437-40.
- III. **Englisch S**, Inta D, Eßer A, Zink M: Bupropion for depression in schizophrenia. *Clin Neuropharmacol* 2010c; 33(5): 257-9.
- IV. **Englisch S**, Jung HS, Lewien A, Becker A, Nowak U, Braun H, Thiem J, Eisenacher S, Meyer-Lindenberg A, Zink M: Agomelatine for the treatment of major depressive episodes in schizophrenia-spectrum disorders: An open-prospective proof-of-concept study. *J Clin Psychopharmacol* 2016; 36(6): 597-607.
- V. **Englisch S**, Jung HS, Lewien A, Becker A, Nowak U, Braun H, Thiem J, Eisenacher S, Meyer-Lindenberg A, Zink M: Response to agomelatine treatment is independent of smoking status and dosage: Results from the AGOPSYCH study. *Pharmacopsychiatry* 2019; 52(3): 142-6.
- VI. **Englisch S**, Jung HS, Eisenacher S, Lewien A, Becker A, Nowak U, Braun H, Thiem J, Meyer-Lindenberg A, Zink M: Neurocognitive effects of agomelatine treatment in schizophrenia patients suffering from comorbid depression: Results from the AGOPSYCH study. *J Clin Psychopharmacol* 2018; 38(4): 357-61.

Quetiapine Combined With Amisulpride in Schizophrenic Patients With Insufficient Responses to Quetiapine Monotherapy

Susanne Englisch, MD, Frank Enning, MD, Martin Grosshans, MD, Lars Marquardt, MD, PhD, Robert Waltereit, MD, and Mathias Zink, MD

Objectives: Treatment resistance often leads to combinations of second-generation antipsychotics. Well-designed trials evaluated add-on strategies involving clozapine, but also olanzapine and quetiapine (QTP) have pharmacodynamic properties that render supplementation with high-affinity antidopaminergic second-generation antipsychotics, for example, amisulpride (AMS), reasonable.

Methods: We report on 6 cases with partial response of psychotic positive symptoms to QTP despite sufficient dosage (mean, 783 mg/d) and serum levels (mean, 405 µg/L). Concomitant drug abuse and interfering pharmacological changes were excluded.

Results: The add-on of AMS in a mean dose of 466.7 mg/d (serum level, 132.1 µg/L) over a period of 8.3 weeks facilitated significant improvements of treatment-resistant psychotic symptoms. The Positive and Negative Syndrome Scale scores decreased from 94 to 54, whereas the Scale for the Assessment of Negative Symptoms and the Calgary Depression Scale for Schizophrenia significantly improved. Despite an increase in the mean body weight from 77.2 to 82.9 kg and an increase in prolactin levels from 43 to 163 µg/L, the observed general tolerance was good.

Conclusions: The combination of AMS with QTP might be a successful strategy in individuals only partially responsive to quetiapine, but risks and benefits should be further evaluated in controlled clinical trials.

Key Words: amisulpride, antipsychotic, augmentation, combination, quetiapine, treatment resistance

(*Clin Neuropharm* 2010;33: 227–229)

Treatment resistance¹ remains a challenge in antipsychotic pharmacotherapy and causes individual burden and socioeconomic costs. Combinations of second-generation antipsychotics (SGAs), mood stabilizers, and other psychoactive substances are not uncommon.² Tricyclic SGAs such as clozapine (CLZ), olanzapine (OLZ), and quetiapine (QTP) harbor a broad pharmacodynamic profile of receptor interactions. Because of low affinity to dopaminergic receptors, supplementation of CLZ or OLZ with high-affinity antidopaminergic substances such as

sulpiride or amisulpride (AMS) has been suggested.^{3–7} These strategies have been integrated into both systematic reviews concerning SGA combinations with OLZ⁸ or CLZ⁹ and recent meta-analyses.^{10–13} Amisulpride mainly interacts with dopaminergic D₃ and D₂ receptors and was suggested a favorable add-on substance in treatment resistance.^{14,15} Previous case studies reported on combined application of QTP with risperidone.¹⁶ The add-on of QTP to AMS was found to improve extrapyramidal symptoms,¹⁷ whereas ventricular ectopy occurred in another case.^{16,18}

CASE SERIES

We report on 6 consecutive cases with partially treatment-resistant psychotic positive symptoms under sufficient QTP where who responded favorably to add-on treatment with AMS.

This cohort (male n = 1, female n = 5; mean age, 39.5 years) had been diagnosed with schizophrenia (n = 5) or schizoaffective disorder (n = 1) according to *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition*. One woman had had concomitant hypothyreosis, and her medication was therefore substituted with L-thyroxin; another woman had a severe polytrauma after a suicide attempt several years ago. Comedication with the mood stabilizer lamotrigine (n = 1) or antidepressants (venlafaxine plus mirtazapine [n = 1]) was maintained unaltered before and during index treatment. Because of anxiety and psychomotor agitation, 3 patients received benzodiazepines in their acute phase of psychosis. Quetiapine had been introduced an average 35 months before index treatment and had turned out to be a sufficient monotherapeutic for long periods. Before add-on of AMS, treatment with QTP had been escalated to better control the psychotic syndromes. In consequence, the patients had then been medicated with constant doses of QTP extended release (783 mg/d; serum level, 405 µg/L) for a mean period of 135 days (range, 9–712 days). As further escalation of QTP doses was not considered tolerable or effective, the shared decision was met to supplement the antipsychotic medication with AMS.

Psychopathological states had been documented by raters trained in a set of well-established rating scales such as the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), the Scale for the Assessment of Negative Symptoms, and the Calgary Depression Scale for Schizophrenia. Adverse effects were monitored by the administration of the Antipsychotic Non-neurological Side-Effects Rating Scale and the Extrapyramidal Motoric Symptoms Scale. Routine safety assessments during inpatient treatment included body mass index, heart rate, blood pressure, electrocardiography, and blood sampling focusing on hematology, glucose, serum lipids, electrolytes, and functional parameters of thyroid, kidney, and liver metabolism. Statistical analysis was performed with nonparametric methods (Mann-Whitney U test) using IBM SPSS Statistics 18 (SPSS Inc, Chicago, Ill).

Amisulpride was initiated with 100 mg/d and raised according to clinical necessity to a mean dose of 466.7 mg/d,

Department of Psychiatry and Psychotherapy, Central Institute of Mental Health, University of Heidelberg, Mannheim, Germany.

Address correspondence and reprint requests to Mathias Zink, MD, Central Institute of Mental Health, PO Box: 12 21 20, D-68072 Mannheim, Germany; E-mail: mathias.zink@zi-mannheim.de

This work has not been supported by any funding.

M.Z. holds scientific and speaker grants of the European Research Advisory Board, Pfizer Pharma GmbH, Janssen Cilag, Astra Zeneca, and Bristol Myers Squibb Pharmaceuticals, and travel expenses and consultant fees have kindly been supported to S.E. by Pfizer Pharma GmbH, Astra Zeneca, Bristol Myers Squibb Pharmaceuticals, and Janssen Cilag.

F.E. received a travel grant from Lundbeck. L.M. received travel support from Eli-Lilly and Shire and a restricted scientific grant from Shire. M.G. and R.W. declare no conflicts of interest.

Copyright © 2010 by Lippincott Williams & Wilkins

DOI: 10.1097/WNF.0b013e3181f0f013

resulting in serum levels of 132.1 µg/L. After a mean combined treatment period of 8.3 weeks, we observed marked alleviations of psychotic positive (PANSS positive: $P \leq 0.004$) and negative symptoms (PANSS negative: $P \leq 0.092$, Scale for the Assessment of Negative Symptoms: $P \leq 0.025$) and global psychopathology (PANSS GP: $P \leq 0.004$), as well as a relevant improvement of mood (Calgary Depression Scale for Schizophrenia: $P \leq 0.036$) (Fig. 1). In particular, formerly treatment-resistant and only partially remitted psychotic symptoms responded to the add-on of AMS. We were completely able to discontinue concomitant BZD treatment, and each patient was released into outpatient treatment in a markedly improved psychopathological state. Based on constant dose-related serum levels of QTP (mean dose in combination, 783 mg/d; mean serum level, 398 µg/L), there was no evidence for pharmacokinetic interactions between QTP and AMS. The patients did not complain of any adverse effects, and in parallel to a decrease in the Antipsychotic Non-neurological Side-Effects Rating Scale (from 12 to 8.7), extrapyramidal motoric symptoms were found stable at very low levels (0.5 to 0.33). We observed a mean increase in body weight and body mass index from 77.2 to 82.9 kg and from 24.9 to 29.0 kg/m², respectively, as well as a marked increase in serum prolactin levels from 43 to 163 µg/L ($P \leq 0.078$), without clinical manifestations of galactorrhea, amenorrhea, or sexual dysfunctions.

DISCUSSION

The presented case series allows preliminary estimations of the risks and benefits deriving from the combination of QTP and AMS in schizophrenic patients. Of course, because of their nature of selectively reporting favorable outcomes under open-label conditions, case series contribute only limited evidence. In this case series, however, we report a complete set of continuous treatment experiences without omitting neutral or negative outcomes. The presented data substantiate the notion that partial response to QTP might be supplemented by the add-on of AMS. In our cases, treatment-resistant psychotic symptoms responded to the combined treatment, most likely due to its stronger antidopaminergic potency. To evaluate the strategy of combining QTP with AMS, however, we consider sufficiently powered, long-term randomized controlled trials necessary.

The most important adverse effect we observed was a marked increase in serum prolactin, however, without clinical manifestations. As similar effects were observed when CLZ was combined with sulpiride,³ AMS,¹⁹ or risperidone,²⁰ we attribute this to the supplementary antidopaminergic effects of AMS. Furthermore, our patients experienced a continued gain of body weight. During the observed treatment period, the QTP doses were kept constant; yet, the proposed add-on approach might generally be able to reduce the daily QTP-dose in a long-term perspective with potentially positive consequences for directly dose-related adverse effects.

In conclusion, combined antipsychotic treatment with QTP and AMS might be a successful strategy in individual patients, but efficacy and tolerance have to be further evaluated in controlled clinical trials.

REFERENCES

1. Jaeger M, Messer T, Laux G, et al. Standardized remission criteria in schizophrenia: descriptive validity and comparability with previously used outcome measures. *Pharmacopsychiatry* 2008;41(5):190–195.
2. Zink M, Englisch S, Meyer-Lindenberg A. Polypharmacy in schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry* 2010;23(2):103–111.
3. Shiloh R, Zemishlany Z, Aizenberg D, et al. Sulpiride augmentation in people with schizophrenia partially responsive to clozapine. A double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 1997;171: 569–573.
4. Assion HJ, Reinbold H, Lemanski S, et al. Amisulpride augmentation in patients with schizophrenia partially responsive or unresponsive to clozapine. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pharmacopsychiatry* 2008;41(1):24–28.
5. Genc Y, Taner E, Candansayar S. Comparison of clozapine-amisulpride and clozapine-quetiapine combinations for patients with schizophrenia who are partially responsive to clozapine: a single-blind randomized study. *Adv Ther* 2007;24(1):1–13.
6. Zink M, Henn FA, Thome J. Combination of amisulpride and olanzapine in treatment-resistant schizophrenic psychoses. *Eur Psychiatry* 2004;19(1):56–58.
7. Suzuki T, Uchida H, Watanabe K, et al. Effectiveness of antipsychotic polypharmacy for patients with treatment refractory schizophrenia: an open-label trial of olanzapine plus risperidone for those who failed to respond to a sequential treatment with olanzapine, quetiapine and risperidone. *Hum Psychopharmacol* 2008;23(6): 455–463.
8. Zink M. Augmentation of olanzapine in treatment-resistant schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci* 2005;30(6):409–415.
9. Cipriani A, Boso M, Barbui C. Clozapine combined with different antipsychotic drugs for treatment resistant schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(3):CD006324.

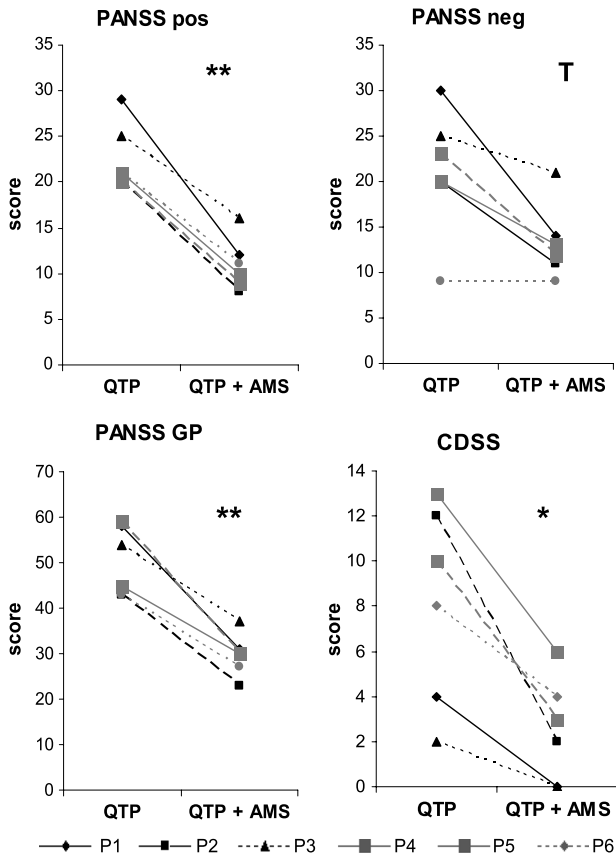


FIGURE 1. The panels show individual changes of psychopathological rating scales before and after combination with AMS. Statistical significant changes are highlighted by asterisks: * $P \leq 0.05$ and ** $P \leq 0.01$ and a trend ($P \leq 0.1$) with "T". CDSS indicates Calgary Depression Scale for Schizophrenia; GP, global psychopathology; pos, positive (PANSS); neg, negative (PANSS).

10. Paton C, Whittington C, Barnes TR. Augmentation with a second antipsychotic in patients with schizophrenia who partially respond to clozapine: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27(2):198–204.
11. Taylor DM, Smith L. Augmentation of clozapine with a second antipsychotic—a meta-analysis of randomized, placebo-controlled studies. *Acta Psychiatr Scand* 2009;119(6):419–425.
12. Correll CU, Rummel-Kluge C, Corves C, et al. Antipsychotic combinations vs monotherapy in schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Bull* 2009;35:443–457.
13. Barbui C, Signoretti A, Mule S, et al. Does the addition of a second antipsychotic drug improve clozapine treatment? *Schizophr Bull* 2009;35:458–468.
14. Molina JD, Lerma-Carrillo I, Leonor M, et al. Combined treatment with amisulpride in patients with schizophrenia discharged from a short-term hospitalization unit: a 1-year retrospective study. *Clin Neuropharmacol* 2009;32(1):10–15.
15. Pani L, Villagran JM, Kontaxakis VP, et al. Practical issues with amisulpride in the management of patients with schizophrenia. *Clin Drug Invest* 2008;28(8):465–477.
16. Chan J, Sweeting M. Combination therapy with non-clozapine atypical antipsychotic medication: a review of current evidence. *J Psychopharmacol* 2007;21:657–664.
17. Jagadheesan K, Muirhead D. Improvement of amisulpride-induced extrapyramidal symptoms with quetiapine. *Austr N Z J Psychiatry* 2004;38(7):560.
18. O’Shea M, Sazhin V, Collins A. Ventricular ectopics during crossover of atypical antipsychotics. *Austr N Z J Psychiatry* 2003;37(6):773–774.
19. Zink M, Dressing H. Augmentation of clozapine with atypical antipsychotic substances. *Curr Psychiatry Rev* 2005;1(2):165–172.
20. Zink M, Kuwilsky A, Krumm B, et al. Efficacy and tolerability of ziprasidone versus risperidone as augmentation in patients partially responsive to clozapine: a randomized controlled clinical trial. *J Psychopharmacol* 2009;23:305–314.

Augmentation With Pregabalin in Schizophrenia

Susanne Englisch, MD, Andrea Eßer, MD, Frank Enning, MD, Sarah Hohmann, MD, Heike Schanz, MD, and Mathias Zink, MD

Abstract: Anxiety is a core symptom of schizophrenia that elicits significant subjective burden of disease and contributes to treatment resistance in schizophrenia. Anxious syndromes might be attributed to incompletely remitted delusions, the negative syndrome, depressive episodes, panic attacks, social phobia, avoidance after hospitalization, and down-tapering of benzodiazepine medication. Pregabalin, an antagonist at the $\alpha_2\delta$ subunit of voltage-gated Ca^{2+} channels, modulates several neurotransmitter systems and was found to alleviate anxiety in different mental disorders. In schizophrenia, this treatment option has not been evaluated before.

Here, we report a case series of 11 schizophrenic patients who had treatment-resistant anxiety and received augmentation with pregabalin. This observational analysis reveals that the strategy was able to significantly reduce scores on the Hamilton anxiety scale; furthermore, we observed improvements of psychotic positive and negative symptoms and mood as assessed by Positive and Negative Syndrome Scale, Scale for the Assessment of Negative Symptoms, and Calgary Depression Scale for Schizophrenia. After augmentation, both a complete discontinuation of concomitant benzodiazepine treatment as well as a dose reduction of antipsychotics could be achieved. We did not observe pharmacokinetic interactions or adverse events.

These observations suggest that treating anxious syndromes in schizophrenia with pregabalin can be effective and tolerable. Further investigations should differentiate schizophrenic subsyndromes of anxiety and evaluate benefits and risks of pregabalin in comparison to placebo and active competitors.

Key Words: augmentation, anxiety, combination, mood stabilizer, pregabalin, schizophrenia

(*J Clin Psychopharmacol* 2010;30: 437–440)

Polypharmacy is a common strategy in treatment-resistant schizophrenia, but only few strategies have been substantiated by sufficient empirical evidence.^{1–3} A cross-sectional evaluation of community-based schizophrenic patients provided evidence that 42.5% receive more than 1 antipsychotic agent, and 70% are concomitantly prescribed antipsychotics and other psychotropic agents.⁴ The frequent augmentation of antipsychotic treatment with mood stabilizers such as lithium or anti-convulsant agents has been evaluated in randomized controlled trials and meta-analyses.^{5–7} In summary, it remains still questionable whether the add-on of mood stabilizers to antipsychotics should be considered a useful strategy or rather an “exercise in futility.”⁷ Anxious syndromes elicit significant burden in schizophrenic patients, contribute to the unresolved

clinical problem of treatment resistance, and are canonical reasons for polypharmacy. The GABA (γ -aminobutyric acid) analogue pregabalin modulates the synaptic release of glutamate and monoaminergic neurotransmitters via the $\alpha_2\delta$ subunits of voltage-gated Ca^{2+} channels, modulates hippocampal theta oscillations,⁸ and has been established in the treatment of neuropathic pain, partial-onset seizures, and anxiety disorders.^{9,10} One case report suggested antianxious potency of pregabalin in schizophrenia,¹¹ but further evaluations are missing. Here, we report the clinical experience obtained from 11 schizophrenic patients with treatment-emergent anxious syndromes even after sufficient and stable antipsychotic treatment.

CASES

Eleven inpatients had been treated with pregabalin as an add-on to stable antipsychotic therapy because of marked anxious syndromes. The courses were evaluated with regard to sociodemographic, pharmacological, and psychopathological parameters. This cohort (5 men, 6 women; mean age, 36.3 years) had been diagnosed with schizophrenia ($n = 10$) or schizoaffective disorder ($n = 1$) according to *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition* an average 10.8 years before the current episode of illness. A mean number of 4.0 psychotic episodes have been documented, and 5 patients had attempted suicide during the previous periods of illness. Doses of antipsychotic agents (olanzapine [$n = 5$], clozapine [$n = 5$], aripiprazole [$n = 1$]) had been unchanged for at least 2 weeks before augmentation and were sufficient as shown in Table 1. Three patients even received antipsychotic combinations (olanzapine/amisulpride, olanzapine/aripiprazole, and clozapine/bromperidol). Antidepressant treatment attempts had been performed in 3 patients, but despite sufficient doses and treatment periods, no relief of anxiety had been observed. Five patients were comedicated with benzodiazepines (BZDs). Psychopathological states had been documented by raters trained in a set of rating scales: Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS), Hamilton Anxiety Rating Scale (HAMA), Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), and Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS). Adverse effects were monitored by the administration of the Antipsychotic Non-Neurological Side-Effects Rating Scale (ANNSERS) and the Extrapyramidal Motoric Symptoms Scale (EPS). Routine safety assessments during inpatient treatment included body mass index (body weight and height), heart rate, blood pressure, electrocardiography, electroencephalography, and blood sampling with regard to hematology, glucose, serum lipids, electrolytes, and functional parameters of thyroid, kidney, and liver metabolism. Statistical analysis was performed using SPSS (version 16.0; SPSS Inc, Chicago, Ill). We compared means before and after application of pregabalin using a two-sided Student *t* test and estimated the standardized difference (effect size) according to Cohen *d*.

A combination of several reasons contributed to the treatment-resistant anxious syndromes: partially remitted delusions ($n = 8$), sociophobic anxiety and panic attacks ($n = 9$), and depression and affective negative syndromes ($n = 4$). In 5 patients, difficulties had been observed during off-titration

From the Department of Psychiatry and Psychotherapy, Central Institute of Mental Health, Mannheim, Germany.

Received January 4, 2010; accepted after revision May 2, 2010.

Reprints: Mathias Zink, MD, Department of Psychiatry and Psychotherapy,

Central Institute of Mental Health, PO Box 12 21 20, D-68072

Mannheim, Germany (e-mail: mathias.zink@zi-mannheim.de).

This work was not supported by any funding.

Copyright © 2010 by Lippincott Williams & Wilkins

ISSN: 0271-0749

DOI: 10.1097/JCP.0b013e3181e5c095

TABLE 1. Pharmacological Parameters

Sex (Age, y)	Baseline				Augmented Treatment				Discontinued Substances
	Antipsychotic Treatment	Dose, mg/d (Serum Levels, µg/L)	Comedication	Pregabalin, mg/d	Period, wk	Antipsychotic Treatment	Dose, mg/d (Serum Levels, µg/L)	Comedication	
M (30)	OLZ	35 (35.2)	AMS (800 mg, 45 µg/L), Lorazepam	225	8	OLZ	35 (29.2)	AMS (800 mg, 56 µg/L)	Lorazepam
M (30)	CLZ	450 (340)	—	300	8	CLZ	450 (260)	—	—
F (45)	OLZ	25 (51.2)	Valproic acid	225	7	OLZ	20 (21.6)	Valproic acid	—
M (39)	APZ	45 (508)	Diazepam	225	5	APZ	30 (419)	—	Diazepam
F (40)	CLZ	600 (540)	Citalopram, Lorazepam, Amitriptylin	300	8	CLZ	400 (230)	Citalopram	Lorazepam, Amitriptylin
M (50)	CLZ	700 (450)	—	300	7	CLZ	700 (410)	—	—
F (28)	OLZ	30 (61)	APZ (15 mg, no serum level), Lorazepam	300	5	OLZ	20 (51.3)	APZ (15 mg, 215 µg/L)	Lorazepam
F (38)	OLZ	30 (35.1)	Clonazepam	600	8	OLZ	20 (38.7)	—	Clonazepam
M (39)	OLZ	30 (85)	Mirtazapine	300	6	OLZ	20 (58.6)	Mirtazapine	—
F (25)	CLZ	300 (140)	—	300	6	CLZ	300 (240)	—	—
M (35)	CLZ	600 (450)	Bromperidol, Mirtazapine	375	6	CLZ	600 (300)	Mirtazapine	Bromperidol

The table summarizes age, sex, antipsychotic treatment (including serum levels), and comedication before and after pregabalin augmentation. AMS indicates amisulpride; APZ, aripiprazole; CLZ, clonazepam; F, female; M, male; OLZ, olanzapine.

of BZD. Pregabalin was started with 75 mg/d and raised according to clinical necessity to a mean dose of 313.6 mg/d after a mean observation period of 6.7 weeks. Serum levels were assessed in a subgroup of 5 patients (mean dose, 375 mg/d; mean serum level, 1.7 mg/L). We observed improvements of anxiety (HAMA: $P = 0.007$, $t_{16.9} = 3.041$, effect size = 1.2) and mood (CDSS $P = 0.002$, $t_{17.3} = 3.754$, effect size = 1.6) (Fig. 1A). In addition, psychotic positive (PANSS positive: $P = 0.009$, $t_{16.1} = 2.962$, effect size = 1.3), negative (PANSS negative: $P = 0.093$, $t_{17.7} = 1.773$, effect size = 0.8; and SANS: $P = 0.076$, $t_{19.1} = 1.875$, effect size = 0.8), and global psychopathology (PANSS global psychopathology: $P \leq 0.000$, $t_{19.526} = 4.948$, effect size = 2.1) responded, resulting in significantly decreased total PANSS scores ($P \leq 0.000$, $t_{16.6} = 4.326$, effect size = 1.8) (Fig. 1B). In particular, partially remitted formerly treatment-resistant psychotic symptoms responded to the add-on of pregabalin. We were able to discontinue concomitant BZD treatment and achieved a significant dose reduction of antipsychotics by 17%, resulting in reductions of serum levels by 16% (Table 1). There was no evidence for pharmacokinetic interactions. Combined antipsychotic treatment was ceased in 1 case (discontinuation of bromperidol resulting in clozapine monotherapy) and continued in 2 cases. The application of antidepressants ($n = 3$) and valproic acid ($n = 1$) was continued in constant doses. Despite BZD discontinuation, sleep quality was stable (5 patients, Pittsburgh Sleep Quality Index) or improved (6 patients). Pain levels were low at baseline and did not change after augmentation, as evaluated with the instrument "Pain Detect." The patients did not complain of any adverse effects; extrapyramidal motor symptoms were found stable at low levels, and nonneurological adverse effects significantly improved (ANNSERS). We observed a mean increase of body weight and body mass index from 83.2 to 86.4 kg and from 27.2 to 28.2 kg/m², respectively.

DISCUSSION

This observational case series evaluated the efficacy of pregabalin add-on for anxious syndromes in schizophrenic patients. All patients experienced a notable relief mirrored by statistically significant improvements of anxiety, mood, and psychotic positive, negative, and global symptoms. Evidence derived from case series is highly limited by the small sample size and the open treatment setting as well as polypharmacy¹ and deserves validation in controlled clinical trials. In our sample, however, the effects of possibly confounding pharmacological factors can be considered negligible as treatment with antipsychotics, antidepressants, and mood stabilizers had been stable for at least 2 weeks before pregabalin augmentation, and no de novo application of psychoactive substances occurred during the observation period. We were able to overall simplify the psychopharmacological treatment in our patients by reducing the dose of antipsychotics, cessation of combined antipsychotic treatment in 1 case, and discontinuation of BZD comedication in the whole sample.

Recently, pregabalin was assumed to have induced a psychotic syndrome.¹² Contrary to this finding and quite in line with another recent case report,¹¹ we assessed favorable effects on positive symptoms, which also correspond to antimanic effects of pregabalin added to quetiapine in a bipolar case¹³ and in depressed patients.¹⁴ Pregabalin has been associated with a potential of abuse.¹⁵ Because of the short observation period, this concern could not be addressed in our sample; however, we were able to stop concomitant BZD treatment. This class of psychoactive substances disturbs cognitive functions and bears an important risk of abuse and dependence if administered to patients with anxiety.¹⁶ In parallel to our sample, also patients with generalized anxiety disorder were able to discontinue BZD

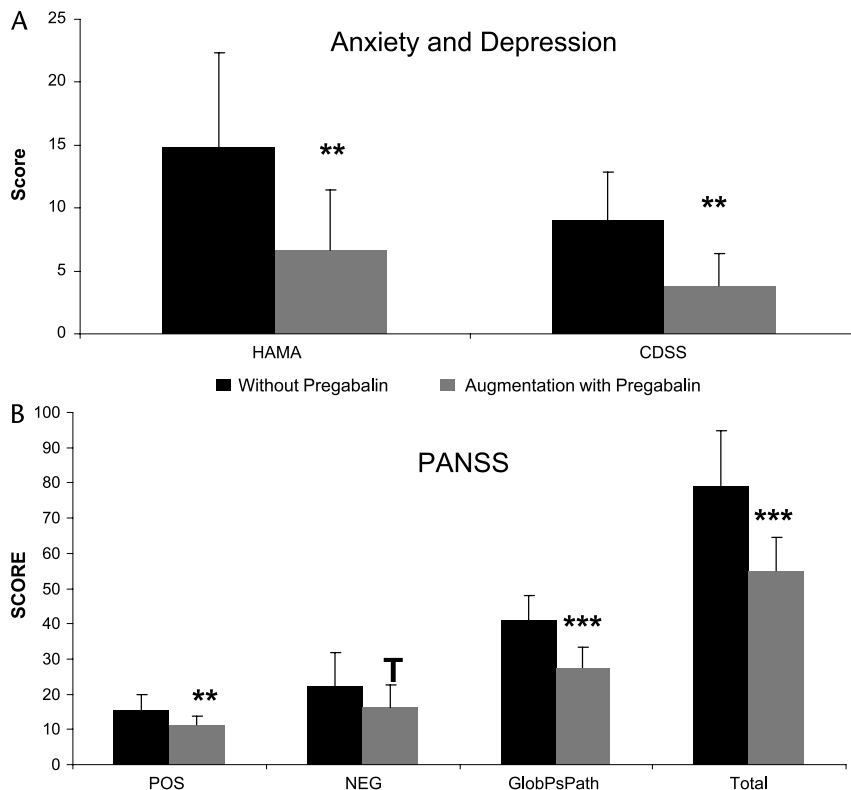


FIGURE 1. Treatment effects of pregabalin-augmentation on psychometric tests. The bar diagrams represent means (SD) at baseline and after augmentation with pregabalin. Significant differences (2-sided Student *t* test) are depicted with asterisks: ** $P \leq 0.01$, *** $P \leq 0.001$, a trend ($P \leq 0.1$) with "T."

treatment after pregabalin application,¹⁷ rendering this agent a promising treatment option in BZD dependence.^{18,19}

We did not observe sedation effects or any other adverse reactions on pregabalin, but documented a mean weight gain of +3.2 kg during the observation period. This effect, however, should be partially attributed to the antipsychotic treatment with clozapine ($n = 5$) and olanzapine ($n = 5$), as well as to unspecific changes of lifestyle during hospitalization. Because of its almost exclusive renal mechanism of excretion, we did not observe pharmacokinetic interactions with antipsychotics, most notably not even with norclozapine and amisulpride.⁶

Regarding the mechanism of action, we postulate that pregabalin supplements the pharmacodynamic profile via modulation of glutamatergic and monoaminergic neurotransmission. According to current literature, a direct GABA-ergic agonism with anxiolytic effects seems rather unlikely.^{9,10}

Forthcoming investigations should try to attribute anxious syndromes in schizophrenic patients to different causes. We strongly suggest a large, controlled clinical trial to evaluate benefits and risks of pregabalin in anxious schizophrenic patients.

AUTHOR DISCLOSURE INFORMATION

Dr Zink receives unrestricted scientific grants of ERAB (European Research Advisory Board), Pfizer Pharma GmbH, and Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA, and further speaker and travel support from Pfizer Pharma GmbH, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA, AstraZeneca, Eli Lilly, and Janssen Cilag. Dr Englisch has received travel expenses and consultant fees from AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA, Eli Lilly, Janssen Cilag, Lundbeck, Otsuka Pharma, and

Pfizer Pharma. Dr Eßer received travel expenses from Bristol-Myers Squibb and UCB Schwarz Pharma; and Dr Enning from Lundbeck. Drs Hohmann and Schanz declare no conflicts of interest.

REFERENCES

- Zink M, Englisch S, Meyer-Lindenberg A. Polypharmacy in schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*. 2010;23(2):103–111.
- Goodwin G, Fleischacker W, Arango C, et al. Advantages and disadvantages of combination treatment with antipsychotics. ECNP Consensus Meeting, March 2008, Nice. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2009;19:520–532.
- Nasrallah HA, Keshavan MS, Benes FM, et al. Proceedings and data from the Schizophrenia Summit: a critical appraisal to improve the management of schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2009; 70(suppl 1):4–46.
- Pickar D, Vinik J, Bartko JJ. Pharmacotherapy of schizophrenic patients: preponderance of off-label drug use. *PLoS ONE*. 2008;3:e3150.
- Johannessen Landmark C. Antiepileptic drugs in non-epilepsy disorders: relations between mechanisms of action and clinical efficacy. *CNS Drugs*. 2008;22:27–47.
- Besag FM, Berry D. Interactions between antiepileptic and antipsychotic drugs. *Drug Saf*. 2006;29:95–118.
- Citrome L. Adding lithium or anticonvulsants to antipsychotics for the treatment of schizophrenia: useful strategy or exercise in futility? *J Clin Psychiatry*. 2009;70:932–933.
- Siok CJ, Taylor CP, Hajos M. Anxiolytic profile of pregabalin on elicited hippocampal theta oscillation. *Neuropharmacol*. 2009;56:379–385.

9. Tassone DM, Boyce E, Guyer J, et al. Pregabalin: a novel gamma-aminobutyric acid analogue in the treatment of neuropathic pain, partial-onset seizures, and anxiety disorders. *Clin Ther*. 2007;29:26–48.
10. Bandelow B, Wedekind D, Leon T, et al. Pregabalin for the treatment of generalized anxiety disorder: a novel pharmacologic intervention. *Exp Rev Neurother*. 2007;7:769–781.
11. Schonfeldt-Lecuona C, Wolf RC, Osterfeld ND, et al. Pregabalin in the treatment of schizophrenic anxiety. *Pharmacopsychiatry*. 2009;42:124–125.
12. Olaizola I, Ellger T, Young P, et al. Pregabalin-associated acute psychosis and epileptiform EEG-changes. *Seizure*. 2006;15:208–210.
13. Oulis P, Florakis AA, Tzanoulinos G, et al. Adjunctive pregabalin to quetiapine in acute mania. *Clin Neuropharmacol*. 2009;32:174.
14. Pae CU, Pae CU. Pregabalin augmentation to antidepressants in patients with major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009;33:577–578.
15. Chalabianloo F, Schjott J, Chalabianloo F, et al. Pregabalin and its potential for abuse. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2009;129:186–187.
16. Cloos JM, Ferreira V, Cloos JM, et al. Current use of benzodiazepines in anxiety disorders. *Curr Opin Psychiatry*. 2009;22:90–95.
17. Szczypa P, Hadley SJ, Donevan S, et al. Switching from long-term benzodiazepine therapy to pregabalin in patients with generalised anxiety disorder (GAD). *Eur Neuropsychopharmacol*. 2009;19:S594.
18. Oulis P, Konstantakopoulos G. Pregabalin in the treatment of alcohol and benzodiazepines dependence. *CNS Neurosci Ther*. 2010;16:45–50.
19. Oulis P, Konstantakopoulos G, Kouzoupis AV, et al. Pregabalin in the discontinuation of long-term benzodiazepines' use. *Hum Psychopharmacol*. 2008;23:337–340.

Bupropion for Depression in Schizophrenia

Susanne Englisch, MD, Dragos Inta, MD, Andrea Eßer, MD, and Mathias Zink, MD

Objectives: The catecholaminergic theory of depression assumes dysfunctional neurotransmission of dopamine and norepinephrine. Therefore, the antidepressant bupropion, a dual dopamine and norepinephrine reuptake inhibitor, might be a valuable treatment option also in schizophrenic patients with major depressive episodes. However, reports on induced psychotic symptoms in depressed patients questioned its use in patients with psychotic spectrum lifetime diagnoses. Here, we report on treatment experiences with bupropion in patients with schizophrenia with respect to antidepressive efficacy, safety, and tolerability.

Methods: We report on a consecutive series of depressed patients with psychotic spectrum lifetime diagnoses who received bupropion extended release for a period of 6 weeks in addition to stable doses of antipsychotic agents ($N = 5$). The psychometric scales Positive and Negative Syndrome Scale, Scale for the Assessment of Negative Symptoms, Calgary Depression Scale for Schizophrenia, Hamilton Depression Scale, and Extrapyramidal Symptoms Scale were applied.

Results: All patients experienced significant improvements of their major depressive episodes. Psychotic positive symptoms remained stably absent, whereas both negative symptoms and global psychopathology considerably improved. The treatment was generally well tolerated; however, subtle electroencephalographic deteriorations were observed.

Conclusions: This case series suggests safe and effective antidepressive treatment with bupropion in patients with schizophrenic disorders, if stable antipsychotic medication and electroencephalographic-monitoring are provided. Further randomized studies involving a control group are necessary.

Key Words: antidepressant, antipsychotic, bupropion, depression, schizophrenia

(*Clin Neuropharm* 2010;33: 257–259)

Major depressive episodes (MDEs) are common in the courses of psychotic disorders, both as postremissive depressions as well as independently from previous psychotic episodes.¹ Because of additional burden with negative symptoms (NSs) and high suicide rates,² the treatment of affective symptoms is of pivotal importance in schizophrenia,³ and different antidepressive agents addressing both MDEs⁴ and NS⁵ were successfully applied in patients with schizophrenia.⁶

Bupropion, a dual dopamine and norepinephrine reuptake inhibitor, supports a catecholaminergic theory of depressiogenesis⁷ and proved to be efficient in the treatment of both nicotine dependency and depression.⁸ As a consequence of its prodopaminergic mode of action, however, some patients developed psychotic syndromes under bupropion,^{9–11} questioning its safety and tolerability in patients with schizophrenia and accounting for the limited number of indicator trials: one trial involving patients with schizophrenia revealed that bupropion in combination with thioxanthenes was of minor antidepressive efficacy than placebo,¹² whereas in schizodepressive patients, bupropion combined with haloperidol seemed to be more effective and safer than bupropion alone.¹³ Nonetheless, bupropion well facilitated smoking cessation in individuals with psychotic lifetime diagnoses.^{14–16}

Here, we summarize the courses of a consecutive patient sample that developed MDEs under continuous atypical antipsychotic treatment and received bupropion as an antidepressant.

Cases

Because of a treatment-resistant intercurrent MDE fulfilling *International Statistical Classification of Diseases, 10th Revision*, and *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition*, criteria, a consecutive sample of 5 patients (4 male and 1 female subjects) with psychotic lifetime diagnoses (paranoid schizophrenia [$n = 2$], schizoaffective disorder [$n = 3$]) received bupropion extended release (XL). Psychosis had first become manifest an average 11.2 ± 8.4 years ago, causing 2.2 ± 1.1 psychotic episodes and 2.8 ± 1.3 hospitalizations in each patient. Antecedent depression with an onset 17.8 ± 12.9 years ago had been present in all patients and provoked 3.0 ± 1.7 MDEs including the index episode. At treatment initiation, psychotic positive symptoms were in remission as rated by Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS; PANSS positive ≤ 15). No patient had evidence for an elevated risk of epileptic seizures, and antipsychotic treatment (aripiprazole [$n = 1$], amisulpride [$n = 1$], olanzapine [$n = 1$], quetiapine [$n = 1$], and risperidone [$n = 1$]) was stable before bupropion add-on. Antipsychotic serum levels proved to be sufficient, and prolactin levels were within the usual range (Table 1).

Bupropion was initiated with 150 mg on day 1 and raised to a maximum of 300 mg according to clinical necessity and tolerability. Regular assessments included PANSS, Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS), Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS), Hamilton Depression Scale (HAMD₂₁), and Extrapyramidal Symptoms Scale (EPS), as well as body weight, heart rate, blood pressure, and a full test panel for clinical chemistry and hematological studies. Data analysis was performed with SPSS (Statistical Package for Social Studies, version 14) applying a 2-way repeated-measures analysis of variance and Greenhouse-Geisser correction.

Under bupropion treatment at a mean dosage of 270 ± 67.1 mg/d, we found overall significant improvement of the MDE (CDSS: $F_{1,67} = 9.61$; $P = 0.013$, Fig. 1 and Table 2), mirrored by a response (CDSS reduction of $\geq 50\%$) in 3 patients, and a complete remission of the depressive syndrome (CDSS scores, ≤ 4) in 1 patient, respectively. In parallel, HAMD₂₁ scores

Central Institute of Mental Health, Department of Psychiatry and Psychotherapy, University of Heidelberg, Mannheim, Germany.

Address correspondence and reprint requests to Mathias Zink, MD, Central Institute of Mental Health, Department of Psychiatry and Psychotherapy, P.O. Box 12 21 20, D-68072 Mannheim, Germany; E-mail: mathias.zink@zi-mannheim.de

Declaration of interest: S. E. has received travel expenses and consultant fees from AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Janssen Cilag, Pfizer Pharma GmbH, and Otsuka. M. Z. has received scientific and speaker grants, travel expenses, and consultant fees from AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, the European Research Advisory Board, Janssen Cilag, Pfizer Pharma GmbH, and Otsuka. A. W. has received travel expenses from Bristol-Myers Squibb and UCB Schwarz Pharma. D. I. reports no competing interests.

Copyright © 2010 by Lippincott Williams & Wilkins
DOI: 10.1097/WNF.0b013e3181f5a5f9

TABLE 1. Pharmacological Details on Psychotropic Medication Before and During Add-On of Bupropion

Age (Sex)	Diagnosis (International Statistical Classification of Diseases, 10th Revision)	Before Add-On of Bupropion		During Bupropion Treatment	
		Medication: Daily Dose (Serum Level)	Comedication (Daily Dose)	Medication: Daily Dose (Serum Level)	Comedication (Daily Dose) Bupropion: Daily Dose, mg
35 (Male)	F 20.0	Risperidone: 4 mg (13 µg/L)	Promethazine (100 mg)	Risperidone: 4mg (19 µg/L)	300
41 (Male)	F 25.2	Amisulpride: 500 mg (73 µg/L)	Valproic acid (1500 mg), clonazepam (1.5 mg)	Amisulpride: 500 mg (103 µg/L)	300
34 (Male)	F 25.1	Olanzapine: 30 mg (44 µg/L)	Clonazepam (1 mg)	Olanzapine: 30 mg (31 µg/L)	300
56 (Male)	F 25.1	Quetiapine: 300 mg (86 ng/mL)	Valproic acid (1300 mg)	Quetiapine: 300 mg (55 ng/mL)	150
53 (Female)	F 20.0	Aripiprazole: 30 mg (missing value)	Alprazolam (1 mg)	Aripiprazole: 30 mg (567 µg/L)	300

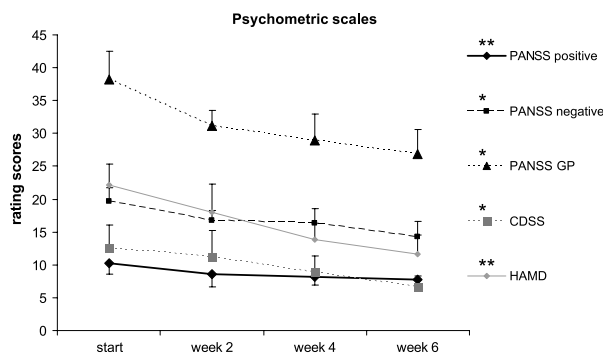


FIGURE 1. Psychopathological changes during antidepressive treatment with bupropion. Levels of statistical significance (repeated-measures analysis of variance, Greenhouse Geisser-correction) are labeled with asterisks: * $P \leq 0.05$, ** $P \leq 0.01$.

showed a highly significant reduction ($F_{1,6} = 31.4, P = 0.001$) and 2 responses.

Corresponding with depressive symptoms, an amelioration of the psychotic negative syndrome (PANSS negative: $F_{2,0} = 4.96, P = 0.039$; SANS: $F_{2,4} = 9.5, P = 0.004$) correlated by an improvement of global psychopathology (PANSS GP: $F_{1,1} = 9.1, P = 0.034$) was observed. Comedication with valproic acid remained unchanged, whereas benzodiazepines could be discontinued by week 6.

Regarding safety, psychotic positive symptoms were low at baseline and even decreased to a small but significant degree during the treatment period (PANSS positive: $F_{2,1} = 9.9, P = 0.006$). We observed common side effects, such as headache ($n = 1$), disturbed accommodation ($n = 2$), dry mouth ($n = 3$), and a marginal increase of liver enzymes ($n = 4$), whereas EPS scores; body weight; body mass index; heart rate; blood pressure; and most biochemical, hematological, and metabolic parameters including antipsychotic and prolactin levels remained unaltered. Four of the 5 cases, however, showed subtle electroencephalographic deteriorations in terms of minor general disturbances (sporadic insertion of slow waves).

DISCUSSION

This observational analysis is the first assessment of bupropion's antidepressive potency in patients with psychotic lifetime diagnoses. Significant CDSS and HAMD₂₁ score reductions were accompanied by an overall amelioration of the schizophrenic negative syndrome, whereas psychotic symptoms remained stably absent.

Given its unique pharmacological properties as a selective dual dopamine and norepinephrine reuptake inhibitor,⁷ bupropion at first glance seems to be predestined for the treatment of schizophrenic patients who frequently experience both affective symptoms, such as depressive mood, adynamia, anergia, avolition, and motor inhibition. Yet, because of its prodopaminergic mechanism, bupropion is only rarely used in populations with psychotic lifetime diagnoses and therefore—unlike other antidepressant agents^{4,5,17}—has not been integrated into international guidelines for the treatment of schizophrenia-associated MDEs. Interestingly and quite in line with previous reports on combination approaches with typical antipsychotics,^{12,13} none of our patients experienced an aggravation of their psychotic syndrome under bupropion treatment.

In 4 of our patients, we identified subtle encephalographic deteriorations revealing the necessity of close EEG monitoring.

TABLE 2. Changes in Psychometric Assessments After Add-On of Bupropion XL

Patients	PANSS		CDSS		HAMD	
	Week 0	Week 6	Week 0	Week 6	Week 0	Week 6
35 (Male)	11 / 20 / 40	8 / 16 / 30	16	8	25	17
41 (Male)	12 / 18 / 42	10 / 11 / 23	9	4	18	10
34 (Male)	11 / 21 / 40	7 / 14 / 23	15	8	25	10
56 (Male)	8 / 17 / 31	7 / 17 / 31	9	7	20	11
53 (Female)	9 / 22 / 38	7 / 13 / 27	14	6	23	10
Mean	10.2 / 19.6 / 38.2	7.8 / 14.2/ 26.8	12.6	6.6	22.2	11.6

Although antipsychotics alone may lower the seizure threshold, the combination with bupropion that comprises a pro-convulsive hazard itself¹⁸ may excite summative effects. However, we did not observe major pharmacokinetic interactions (<http://www.drugbank.ca>).

Our evaluation comprises the limitation of low case number and the open observational design permitting only cautious interpretation of efficacy and safety features. Noteworthy, we report on a naturalistic, complete and consecutive sample and did not omit patients with unfavorable outcomes. According to European treatment guidelines, we administered bupropion XL at a maximal dosage of 300 mg/d, which does not allow for extrapolating our results to higher doses used in other countries.

Further prospective and randomized trials seem desirable for systematically evaluating bupropion as an antidepressant treatment option in patients with schizophrenia.

REFERENCES

1. An der Heiden W, Könnecke R, Maurer K, et al. Depression in the long-term course of schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005;255:174–184.
2. Palmer BA, Pankratz S, Bostwick JM. The lifetime risk of suicide in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:247–253.
3. Conley RR, Ascher-Svanum H, Zhu B, et al. The burden of depressive symptoms in the long-term treatment of patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2007;90:186–197.
4. Whitehead C, Moss S, Cardno A, et al. Antidepressants for the treatment of depression in people with schizophrenia: a systematic review. *Psychol Med* 2003;33(4):589–599.
5. Rummel C, Kissling W, Leucht S. Antidepressants for the negative symptoms of schizophrenia. *Cochr Datab Syst Rev* 2006;3:CD005581.
6. Zink M, Englisch S, Meyer-Lindenberg A. Polypharmacy in schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry* 2010;23(2):103–111.
7. Nutt D, Denytenaere K, Janka Z, et al. The other face of depression,

reduced positive affect: the role of catecholamines in causation and cure. *J Psychopharmacol* 2007;21(5):461–471.

8. Dwojskin LP, Rauhut AS, King-Pospisil KA, et al. Review of the pharmacology and clinical profile of bupropion, an antidepressant and tobacco use cessation agent. *CNS Drug Rev* 2006;12(3–4):178–207.
9. Howard WT, Warnock JK. Bupropion-induced psychosis. *Am J Psychiatry* 1999;156(12):2017–2018.
10. Johnston JA, Lineberry CG, Frieden CS. Prevalence of psychosis, delusions, and hallucinations in clinical trials with bupropion. *Am J Psychiatry* 1986;143(9):1192–1193.
11. Javelot H, Baratta A, Weiner L, et al. Two acute psychotic episodes after administration of bupropion: a case of involuntary rechallenge. *Pharm World Sci* 2009;31(2):238–240.
12. Dufresne RL, Kass DJ, Becker RE. Bupropion and thiothixene versus placebo and thiothixene in the treatment of depression in schizophrenia. *Drug Develop Res* 1988;12(3–4):259–266.
13. Goode DJ, Manning AA. Comparison of bupropion alone and with haloperidol in schizo-affective disorder, depressed type. *J Clin Psychiatry* 1983;44(7):253–255.
14. Evins AE, Cather C, Deckersbach T, et al. A double-blind placebo-controlled trial of bupropion sustained-release for smoking cessation in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25(3):218–225.
15. Fatemi SH, Stary JM, Hatsukami DK, et al. A double-blind placebo-controlled cross over trial of bupropion in smoking reduction in schizophrenia. *Schizophr Res* 2005;76(2–3):353–356.
16. George TP, Vessicchio JC, Termine A, et al. A placebo controlled trial of bupropion for smoking cessation in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2002;52(1):53–61.
17. Englisch S, Knopf U, Scharnholtz B, et al. Duloxetine for major depressive episodes in the course of psychotic disorders: An observational clinical trial. *J Psychopharmacol* 2009;23:875–882.
18. Bergmann F, Bleich S, Wischer S, et al. Seizure and cardiac arrest during bupropion SR treatment. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22(6):630–631.

Agomelatine for the Treatment of Major Depressive Episodes in Schizophrenia-Spectrum Disorders

An Open-Prospective Proof-of-Concept Study

Susanne Englisch, MD,* Hanna Sophie Jung,† Antje Lewien, MD,‡ Anna Becker, MD,* Ulrike Nowak, BSc,* Hanna Braun, BSc,* Jascha Thiem, MSc,* Sarah Eisenacher, MSc, PhD,* Andreas Meyer-Lindenberg, MD, PhD,* and Mathias Zink, MD*§

Background: Depressive episodes in schizophrenia constitute a major clinical problem, and treatment success is often limited by treatment-emergent side effects. Agomelatine, an agonist at melatonergic MT₁/MT₂ receptors and 5-HT_{2C} receptor antagonist, is a new antidepressant with a novel mode of action which constitutes a potential therapeutic option for depression in schizophrenia.

Methods: Twenty-seven patients with lifetime diagnoses within the schizophrenia spectrum and comorbid depression were treated with agomelatine in addition to stable doses of antipsychotic agents. Severity of depression and other psychopathological domains (positive/negative symptoms, general psychopathology, psychosocial performance) was assessed regularly by means of standardized rating scales during a 6-week acute treatment phase as well as after a 6-week extension phase. Moreover, safety measures (electrocardiograms, laboratory counts, neurological and non-neurological side effects, sleep quality, sexual functioning) were monitored on a regular basis.

Results: Depressive symptoms improved significantly during the 6-week acute treatment phase. In parallel, a significant improvement of negative symptoms, global psychopathology, and psychosocial performance was observed, whereas positive symptoms remained stable. Agomelatine was mostly well tolerated with predominantly mild and self-limiting side effects. However, pharmacokinetic interactions with antipsychotic agents were observed. Interestingly, the quality of sleep did not improve significantly, pointing toward mechanisms that do not depend on resynchronization of circadian rhythms.

Conclusions: Agomelatine appears to be safe and efficacious in treating depressive symptoms in patients with schizophrenia. The risk of pharmacokinetic interactions with antipsychotic agents warrants the need of therapeutic drug monitoring, and regular recording of vital signs seems necessary. Further randomized trials will have to confirm these findings.

Key Words: agomelatine, antidepressant, schizophrenia, depression, polypharmacy, pharmacokinetic interactions

(*J Clin Psychopharmacol* 2016;36: 597–607)

Patients with schizophrenia often suffer from affective impairment, which may occur either as stand-alone major depressive

episodes (MDEs) or as part of the schizophrenic negative syndrome.¹ Considering the fact that approximately 5% of schizophrenia patients commit suicide,² it is highly important to efficiently treat depressive symptoms in schizophrenia.

A multitude of antidepressive agents have been administered to depressed patients with schizophrenia and were effective in alleviating both affective and negative symptoms (summarized in Zink et al³). Treatment outcomes, however, were often limited by side effects and pharmacokinetic interactions, which constitutes the necessity of more easily tolerable pharmacological interventions.

Agomelatine is a novel antidepressant which bears structural similarity with the endogenous hormone melatonin. Acting as an agonist at central melatonergic MT₁/MT₂ receptors and as a competitive antagonist at serotonergic 5-HT_{2C} receptors,⁴ it proved to be of comparable efficacy as other antidepressive agents, at better levels of tolerability in unipolar depressed patients.^{5,6}

Because of its regulatory impact on circadian cycles,⁷ which are often disrupted in schizophrenia, and its lack of “sensitive” side effects, such as weight gain and sexual dysfunction,⁸ agomelatine appears to be an interesting option for the treatment of depression in schizophrenia. Moreover, the agomelatine's competitive antagonistic properties at serotonergic 5-HT_{2C} receptors, accompanied by a secondary increase of dopamine and noradrenaline in the frontal cortex, may result in enhanced neurocognitive capabilities, which remain one of the major unmet needs in schizophrenia treatment.⁹

Still, data on the use of agomelatine in schizophrenia are scarce, and with the exception of 1 open-prospective study enquiring into the efficacy of adjunct agomelatine treatment in clozapine resistance,¹⁰ only retrospective single¹¹ or multiple case reports¹² are available to date. Therefore, this proof-of-concept study aimed to prospectively evaluate the efficacy of agomelatine in a sample of depressed patients with schizophrenia. In addition to investigating its antidepressive potency, positive and negative symptoms, psychosocial functioning as well as tolerability measures were assessed as secondary outcome parameters.

METHODS

Study Design

This study was designed as a monocentric open-label, postauthorization phase-IV proof-of-concept trial. The protocol has been approved by the ethics committee of the University of Heidelberg (Protocol 2012-072F-MA; EudraCT 2012-004079-38) and was registered at www.clinicaltrials.gov (NCT01822418).

Study Sample

Study participants were recruited from the inpatient and outpatient clinics of the Central Institute of Mental Health in Mannheim, Germany. Detailed information of psychiatric and medical history was available for all participants. The following inclusion

From the *Department of Psychiatry and Psychotherapy, Medical Faculty Mannheim, Central Institute of Mental Health, University of Heidelberg, Mannheim; †Department of Psychiatry and Psychotherapy, Municipal Hospital Karlsruhe, Karlsruhe; ‡Department of Psychosomatic Medicine and Psychotherapy, University of Göttingen, Göttingen; §Department of Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatic Medicine, District Hospital Ansbach, Ansbach, Germany. Received April 27, 2016; accepted after revision August 22, 2016.

Reprints: Susanne Englisch, MD, Central Institute of Mental Health, Medical Faculty Mannheim/Heidelberg University, P.O. Box: 12 21 20, 68072 Mannheim, Germany (e-mail: susanne.engelisch@zi-mannheim.de).

This study was funded by Servier Pharmaceuticals, the manufacturer of agomelatine. Whereas Servier sponsored technical equipment and study personnel, neither did the company have any influence on study procedures, data analysis, or the publication of results.

Copyright © 2016 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

ISSN: 0271-0749

DOI: 10.1097/JCP.0000000000000587

criteria were required: (1) MDE according to the Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS) (score ≥ 8) or the Hamilton Depression (HAMD) Scale (score ≥ 18); (2) lifetime diagnosis of schizophrenia spectrum disorder according to the International Classification of Diseases, 10th version (ICD-10), with psychotic positive symptoms vastly remitted (Positive and Negative Syndrome Scale [PANSS], positive subscore ≤ 15); (3) stable dosage of antipsychotic (AP) medication over a period of ≥ 2 weeks before study entry; (4) age between 18 and 65 years; (5) ability to give informed consent; (6) in case of guardianship, written informed consent of legal representative; (7) sufficient contraception in women of childbearing potential in case of sexual activity. Exclusion criteria were: (1) contraindication against agomelatine treatment, including elevation of serum transaminases by factor ≥ 3 ; (2) acute suicidality; (3) inability to give informed consent or to comply with study procedures; (4) pregnancy or breastfeeding; (5) current abuse or dependence of alcohol or recreational drugs (exception: nicotine); (6) diagnosis of dementia according to ICD-10.

Study Procedures

The study was performed between January 2013 and December 2015. All patients provided their written informed consent after being given an in-depth explanation of the protocol and sufficient time for consideration. Study procedures were conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

After screening (week -1), patients attended a total of 6 visits at 0 (baseline [BL]), 2, 3, 4, 6, and 12 weeks, with psychometric and self-ratings being performed at weeks 0, 2, 4, 6, and 12. Standardized safety assessments to evaluate neurological and non-neurological side effects, as well as routine laboratory tests (hematology, clinical chemistry, fasting glucose and lipids, urine analysis) and electrocardiograms were performed at weeks 0, 3, 6, and 12. In addition, AP drug serum levels (DSLs) and prolactin were determined at weeks 0, 6, and 12. Vital signs (blood pressure, heart rate, weight, body mass index, and waist circumference) were collected at each visit. Adverse events (AEs), observed or reported spontaneously, were also recorded at each visit and forwarded to the manufacturer, including date of onset, severity, duration, action taken, and outcome.

Agomelatine treatment was initiated with 25 mg/day and could be increased to 50 mg/day at weeks 3 and 6 if needed. According to instructions by the manufacturer, an additional safety check of liver enzymes was performed 6 weeks after dose escalation.

Because of their underlying psychotic disorders, all patients received AP treatment either in monotherapy or as combination of 2 substances (Table 1). Doses were within the limits provided by the manufacturers and needed to be kept stable within a tolerance range of $\pm 25\%$ throughout the observation period. To rule out drug nonadherence and to enquire into pharmacokinetic interactions, trough DSLs were monitored on a regular basis.

Preexisting (ie, ≥ 4 weeks of treatment before study enrollment) psychotropic medication including antidepressants and mood stabilizers could be maintained at stable doses; *de novo* prescription of drugs affecting the central nervous system, however, was not permitted with the exception of benzodiazepines for cases of anxiety, psychomotor agitation, and sleeplessness.

Assessments

Clinical evaluation was performed by experienced psychiatrists who had been trained for the administration of psychometric rating scales. To minimize the expectation bias within an open-label setting, the patients were rated by different raters throughout the study. The following instruments were applied: the CDSS,¹³ the 17-item HAMD Scale (HAMD₁₇),¹⁴ the PANSS,¹⁵ the Scale

for the Assessment of Negative Symptoms (SANS),¹⁶ the Personal and Social Performance (PSP) Scale,¹⁷ the Clinical Global Impression, severity and improvement subscales (CGI-S, CGI-I),¹⁸ and the Columbia Suicide Severity Rating Scale.¹⁹

For safety assessments, the following standardized procedures were used: the Abnormal Involuntary Movement Scale,²⁰ the Antipsychotic Non-Neurological Side-Effects Rating Scale,²¹ the Barnes Akathisia Rating Scale,²² and the Simpson Angus Scale.²³

Self-ratings included the Subjective Well-Being on Neuroleptics (SWN) Scale,²⁴ the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)²⁵ and the Sexual Functioning Questionnaire (SFQ).²⁶

Outcome Measures

The primary endpoint was to evaluate the antidepressive efficacy of adjunctive agomelatine in a sample of depressed patients with schizophrenia after 6 weeks of acute treatment. Secondary outcome parameters included the antidepressive efficacy of agomelatine after another 6-week extension phase; moreover, safety and tolerability measures, pharmacokinetic interactions, psychosocial performance, sleep quality, and sexual functioning were evaluated.

Statistical Analysis

For statistical analyses, the Statistical Package for Social Studies, v20 was used. Based on data derived from a previously conducted study,²⁷ a power analysis (G-Power, v3.1) revealed a sample size of $n = 27$ to be sufficient to achieve statistical power of 0.8 and a first-order error of $\alpha = 0.05$ for the primary outcome measure. Any data missing were imputed by the last observation carried forward method. Based on the intention-to-treat principle, any patient who received at least one dose of agomelatine was included in the calculations. Normality of data distribution was examined with the Kolmogorov-Smirnov test, and Student's *t* test was performed for the primary outcome measures. Effect sizes were calculated using Cohen's *d* statistics.²⁸ For differences over time, a repeated measure analysis of variance was conducted. As the assumption of sphericity was violated, the Greenhouse-Geisser correction was applied. To minimize familywise errors, the Bonferroni correction was performed for the post hoc *t* tests ($\alpha_{\text{corrected}} = 0.00012$ for psychometric data and $\alpha_{\text{corrected}} = 0.0004$ for safety data on a significance level of 5%). Parametric correlations were calculated using Pearson *r*. A *P* level of 0.05 or less was considered statistically significant (*) and a *P* level of 0.001 or less as highly significant (**).

RESULTS

Twenty-seven patients meeting the inclusion criteria were included in this trial. Clinical and sociodemographic characteristics of the study sample are summarized in Table 1. Twenty-two patients completed the acute treatment phase (primary endpoint; completion rate, 81.5%); reasons for early dropout were noncompliance ($n = 2$), loss of interest ($n = 1$), sleep disturbances ($n = 1$), and wish for a switch in AP medication ($n = 1$). During the long-term extension phase, 1 patient was lost to follow-up, and 2 patients dropped out for other reasons (subjective lack of efficacy [$n = 1$], loss of interest [$n = 1$]), resulting in 19 patients (70.4%) completing the 12-week study intervention.

Efficacy—Primary Parameters

In accord with consensus guidelines,^{29–31} an improvement of 50% of the initial CDSS and HAMD₁₇ scores was considered a response, and a decrease of CDSS and HAMD₁₇ scores to 4 or less and 8 or less points, respectively, a remission. Based on these

TABLE 1. Sociodemographic Data, Psychiatric, Family, and Medical History

	Patient Sample (n = 27)
Sociodemography	
Age, y	40.15 (12.45)
Sex (m/f)	16/11
Ethnicity	
Caucasian	21
Southern European	5
African	1
Premorbid intelligence	100.67 (17.62)
Years of education	13.73 (3.94)
Employment status	full-time (n = 3), part-time (n = 1), undergoing job training (n = 1), sheltered work (n = 9), invalidity retirement (n = 4), unemployed (n = 7), other (n = 2)
Psychiatric and Family History	
Schizophrenia Diagnosis (ICD-10)	
Paranoid Schizophrenia (F20.0)	25
Hebephrenic Schizophrenia (F20.1)	1
Postschizophrenic Depression (F20.4)	1
Duration of illness, y	12.61 (11.29)
Hospitalizations	7.13 (5.54)
Depressive episodes (including index episode)	4.42 (5.26)
Smoking status (y/n)	15/12
Psychotherapy current or past (y/n)	16/11
Psychiatric comorbidity	ADHD (n = 1), BPD (n = 1), bulimia nervosa (n = 1), minor impairment of intelligence (n = 1), OCD (n = 2), pathological gambling (n = 1), tic disorder (n = 1)
Antipsychotic Treatment	
Monotherapy	16
Combination of 2 antipsychotics	11
Antipsychotic substances	amisulpride (n = 6), aripiprazole (n = 6), clozapine (n = 10), quetiapine (n = 7), olanzapine (n = 5), paliperidone palmitate (n = 2), risperidone (n = 2)
Psychopharmacological Comedication	
	Antidepressants [doxepine (n = 1), escitalopram (n = 1), sertraline (n = 5), venlafaxine (n = 1)]; Mood Stabilizers [lamotrigine (n = 2), pregabalin (n = 3), valproic acid (n = 2), lithium (n = 1)]; Benzodiazepines [lorazepam (n = 4)]; Others [tiapride (n = 1)]
Family History (First Degree)	
Schizophrenia	5
Depression	2
Family History (Second Degree)	
Schizophrenia	5
Depression	4
Medical History	
Allergic	allergy towards penicillin (n = 1), hay fever (n = 1), neurodermitis (n = 1)

Continued next page

TABLE 1. (Continued)

	Patient Sample (n = 27)
Cardiovascular	atrial fibrillation (n = 1), AV block I° (n = 1), s.a. deep vein thrombosis (n = 1), hypertension (n = 4), s.a. pulmonary embolism (n = 1)
Gastrointestinal	axial hernia (n = 1), Barrett's esophagus (n = 1), chronic gastritis (n = 1), constipation (n = 2), Crohn's disease (n = 1), heartburn (n = 1)
Infectious	chronic viral hepatitis B (n = 1), chronic viral hepatitis C (n = 2), urinary tract infection (n = 1)
Malignancies	s.a. cervical CA (n = 1), s.a. non-Hodgkin's lymphoma (n = 1), s.a. thyroid CA (n = 1)
Metabolic	hypercholesterinemia (n = 3), hypothyroidism (n = 4), impaired glucose tolerance (n = 1), type II diabetes (n = 2)
Musculoskeletal	chronic back pain (n = 3), osteoporosis (n = 1), s.a. polytrauma (n = 1), childhood epilepsy (n = 2), dyskinesia (n = 1), RLS (n = 1), tension headache (n = 1)
Pulmonary	bronchial asthma (n = 1), COPD (n = 1)
Other	cough (n = 1), hypacusis (n = 1), incontinence (n = 1), intraocular pressure (n = 1), striae distensae (n = 1)

Data are presented as means (standard deviation).

ADHD indicates attention deficit hyperactivity disorder; AV, atrioventricular; BPD, borderline personality disorder; CA, cancer; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; f, female; m, male; n, no; OCD, obsessive-compulsive disorder; RLS, restless legs syndrome; s.a., state after; y, yes.

preconditions, an overall improvement of depressive symptoms was observed, with 17 patients achieving a response and 15 attaining a full remission according to the CDSS. On the basis of the HAMD₁₇, also 17 patients responded to agomelatine treatment, with 14 fulfilling remission criteria. In detail, CDSS scores improved from 12.04 ± 2.34 at BL to 4.70 ± 3.31 at week 6 (T = 10.476; P < 0.0001) and HAMD₁₇ scores from 20.44 ± 2.15

to 8.48 ± 4.40, respectively (T = 13.503; P < 0.0001). Both scales were highly correlated (r = 0.800, P < 0.0001), and large effect sizes were found for both scales (CDSS: d = 2.536; HAMD₁₇: d = 3.394).

The emerging differences on both depression rating scales became highly significant by week 2 (CDSS: F = 61.222, df = 2.696, P < 0.0001; HAMD₁₇: F = 95.965, df = 2.725, P < 0.0001) and maintained high levels of significance during the 6-week extension phase (Fig. 1). None of the participants experienced suicidal ideations throughout the study as regularly documented on the Columbia Suicide Severity Rating Scale.

Efficacy—Secondary Parameters

Affective improvement was paralleled by a significant decrease in negative symptomatology on both the PANSS negative subscale (NS) and the SANS (PANSS_{NS}: F = 19.807, df = 2.178, P < 0.0001; SANS_{total}: F = 23.317, df = 2.035, P < 0.0001; Fig. 2, A and B). Within the SANS, the avolition (AA) composite score comprising amotivation, anhedonia and asociality was significantly ameliorated starting from Week 2 (SANS_{AA}: F = 22.031, df = 1.947, P < 0.001), whereas improvements on the composite score for expressive deficits (ED) including alogia and blunted affect responded more slowly and did not become significant before week 6 of treatment (SANS_{ED}: F = 13.778, df = 2.425, P < 0.001).

In correspondence with the improvement of negative symptoms, the level of psychosocial functioning measured on the PSP increased significantly by week 6 (PSP: F = 7.821, df = 2.110, P < 0.001; Fig. 2B). Within the PSP subitems, socially useful

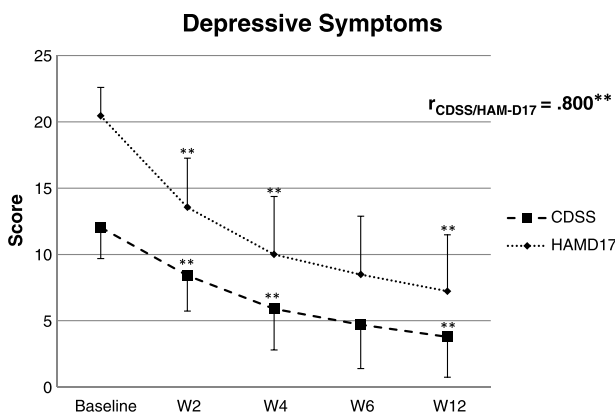


FIGURE 1. Depression scales. The study sample experienced significant improvement of depressive symptoms during the observation period on both the CDSS and the HAMD₁₇. Both scales were highly correlated (Pearson r). Data are presented as means and standard deviation. Significance levels are marked with asterisks: **P ≤ 0.001.

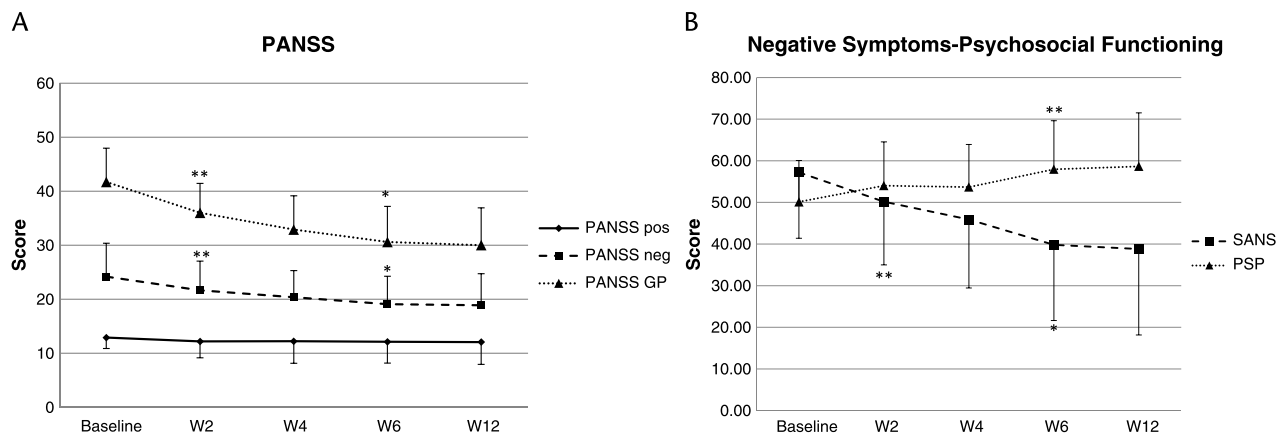


FIGURE 2. A, PANSS scores. During agomelatine treatment, both negative symptoms as well as global psychopathology improved significantly, whereas positive symptoms did not change. Data are presented as means and standard deviation. Significance levels are marked with asterisks: * $P \leq 0.05$, ** $P \leq 0.01$. B, SANS and PSP Scores. In parallel to a significant reduction in negative symptoms, the level of psychosocial performance improved significantly by week 6: * $P \leq 0.05$, ** $P \leq 0.001$.

activities and interpersonal relationships showed the greatest improvement, whereas disturbing and aggressive behavior did not change over time. Despite the increment in psychosocial performance, the CGI showed no significant changes on the improvement subscale (W2, 2.93 ± 0.18 ; W6, 2.56 ± 0.32 ; W12, 2.52 ± 0.32 ; $F = 1.432$, $df = 2.377$; $P = 0.246$), and also the severity subscale did not withstand Bonferroni correction (BL, 4.67 ± 0.73 ;

W6, 3.70 ± 1.35 , $P = 0.023$; W12: 3.52 ± 0.28 , $P = 0.007$; $F = 13.767$, $df = 1.697$, $P = 0.001$).

Safety and Tolerability

Agomelatine was generally well tolerated in our patient sample, with mostly unspecific and self-limiting side effects. Fourteen

TABLE 2. Vital Signs, Laboratory Measures, Neurological and Non-Neurological Side Effects

	Baseline	Week 6		Week 12	
	Value	Value	P	Value	P
Vital Signs					
Weight, kg	86.20 (17.59)	86.91 (17.53)	1.000	86.89 (17.85)	1.000
BMI, kg/m ²	28.63 (5.25)	28.85 (5.07)	1.000	28.84 (5.14)	1.000
Waist circumference, cm	99.88 (12.36)	100.08 (13.20)	1.000	100.72 (12.68)	1.000
Heart rate, n/s	88.54 (14.28)	91.27 (26.41)	1.000	91.62 (15.38)	1.000
RR _{syst} , mm Hg	125.50 (14.41)	128.50 (19.55)	1.000	128.88 (17.28)	1.000
RR _{diast} , mmHg	80.62 (10.41)	81.77 (13.19)	1.000	83.31 (10.23)	1.000
QT _c , ms	428.22 (21.12)	426.13 (23.63)	1.000	425.52 (24.01)	1.000
Laboratory Measures					
Liver enzymes, IU/L					
GPT	26.22 (16.33)	25.85 (15.22)	1.000	25.07 (12.68)	1.000
GGT	31.78 (20.49)	32.30 (21.39)	1.000	31.22 (17.46)	1.000
GOT	22.00 (6.56)	22.10 (4.92)	1.000	21.52 (5.06)	1.000
Prolactin, µg/L	36.85 (43.05)	31.82 (37.79)	.093	35.29 (49.86)	1.000
Neurological Side Effects					
Extrapyramidal symptoms (SAS)	3.33 (2.53)	2.52 (2.59)	.113	2.37 (2.48)	.077
Akathisia (BARS)	2.04 (2.26)	1.48 (1.87)	1.000	1.41 (1.82)	.822
Dyskinetic movements (AIMS)	.04 (.196)	.00 (.00)	1.000	.04 (.196)	1.000
Non-Neurological Side Effects					
ANNSERS	13.15 (4.08)	10.22 (3.52)	.002	10.78 (3.88)	.015
Sexual Functioning					
SFQ—general satisfaction	4.40 (2.98)	5.15 (3.13)	1.000	4.95 (3.25)	1.000

Lower values indicate fewer side effects on all of the presented rating scales. Data are presented as means (standard deviation).

BMI indicates body mass index; AIMS, Abnormal Involuntary Movement Scale; ANNSERS, antipsychotic non-neurological side effects; BARS, Barnes Akathisia Rating Scale; GGT, gamma-glutamyl transferase; GOT, glutamic oxaloacetic transaminase; GPT, glutamate pyruvate transaminase; IU, international units; n, number; QT_c, corrected QT interval; SAS, Simpson Angus Scale; SFQ, Sexual Functioning Questionnaire.

TABLE 3. Sleep Quality Measured on the PSQI

	Baseline	Week 6		Week 12	
	Value	Value	<i>P</i>	Value	<i>P</i>
PSQI total score	7.82 (3.81)	6.36 (4.37)	.972	7.09 (4.45)	1.000
Sleep quality	1.52 (0.19)	0.91 (0.15)	.022	1.00 (0.18)	.027
Sleep latency	1.68 (1.13)	1.27 (1.24)	.923	1.27 (1.16)	.497
Duration of sleep	0.86 (1.13)	0.59 (0.91)	1.000	0.64 (1.09)	1.000
Sleep efficiency	0.95 (1.29)	0.82 (1.26)	1.000	0.86 (1.17)	1.000
Sleep disturbances	1.36 (0.11)	1.09 (0.13)	.333	1.14 (0.12)	.577
Hypnotics intake	0.41 (0.96)	0.50 (1.19)	1.000	0.86 (1.25)	.919
Daytime sleepiness	1.50 (0.67)	1.23 (0.97)	.972	1.36 (1.00)	1.000

Lower values indicate better sleep quality. Data are presented as means of the sum score (standard deviation).

patients reported a total of 25 incidents, of which headaches ($n = 4$) were the single most frequent AEs. Other nonserious AEs were dermal manifestations (sweating [$n = 3$], pruritus [$n = 2$], erythema [$n = 1$], intertrigo [$n = 1$], hyperpigmentation [$n = 1$]); cardiovascular symptoms (slight increase in blood pressure [$n = 1$], mild disturbance of conduction [$n = 1$]); gastrointestinal symptoms (diarrhea [$n = 1$], heartburn [$n = 1$], increased appetite [$n = 1$], weight gain [$n = 1$]). Other side effects included subfebrile temperatures ($n = 1$), urinary tract infection ($n = 1$) and clumsiness ($n = 1$). Thirteen patients experienced no AEs.

Three AEs were considered serious: One man with comorbid borderline personality disorder experienced an episode of nonsuicidal self-harm (burning of forearm), another man inadvertently took an overdose of clozapine and consequently suffered a syncope. Both incidents resulted in hospitalization. Moreover, one woman developed a new-onset hypertension requiring pharmacological treatment.

No significant changes in vital signs, biochemical, hematological, and metabolic parameters were observed, and despite continuous AP comedication, neither did the liver enzymes increase (Table 2). No seizures or acute cardiac events occurred.

Also, with regard to psychopathological features, agomelatine was well tolerated: the PANSS positive subscore (PS) was not subject to change during agomelatine treatment and remained stable throughout the observation period ($F = 0.578$, $df = 1.729$, $P = 0.541$; Fig. 2A).

Extrapyramidal and neurological symptoms were mild at BL and did not change over time. No dyskinesic movements or akathisia occurred throughout the study. Non-neurological side effects as rated on the ANNSERS showed a tendency toward improvement without statistical significance after Bonferroni correction. Serum prolactin levels were slightly increased at BL and remained unaltered during agomelatine treatment (summarized in Table 2).

Subjective Well-Being

The subjective wellbeing was measured on the SWN scale. Although there was only a trendwise increase in the level of subjective wellbeing on the total score which did not withstand Bonferroni correction (BL, 74.68 ± 14.71 ; W6, 82.93 ± 16.41 ; $P = 0.065$; $F = 4.686$; $df = 1.852$; $P = 0.017$), patients reported a trend toward improvement in their ability to regulate emotions (BL, 14.41 ± 4.78 ; W6, 17.16 ± 4.03 ; $P = 0.03$; $F = 5.366$; $df = 1.924$; $P = 0.009$). The other SWN subscales (mental functioning, self-control, physical functioning, social integration) did not change in a relevant manner during the observation period.

Sexual Functioning

The SFQ proved difficult to administer in full to several patients, and hence, only the general satisfaction item from the scale was used in the analysis reported here. Overall, patients were moderately dissatisfied with their level of sexual functioning at BL and did not show any relevant changes by the end of the study (Table 2).

Sleep Quality

Although patients reported a trendwise improvement on the level of subjective sleep quality, no significant enhancement was observed on the PSQI total score or on any of its subscales (Table 3).

Pharmacology

Agomelatine was administered at a mean dose of 34.26 ± 12.30 mg/d at week 6 and 35.19 ± 12.52 mg/d at week 12. At study entry, seven patients were on antidepressant medication (Table 1) which had proven ineffective. All of these patients experienced a significant improvement during agomelatine treatment, which allowed for the discontinuation of doxepine in 1 patient. In another patient, comedication with valproic acid could be stopped during the observation period. Moreover, four patients were on lorazepam treatment (3.125 ± 1.31 mg/d) at BL, which could be tapered off in three patients and reduced from 3 to 0.25 mg/d in one patient by week 12.

To enquire into pharmacokinetic interactions, AP dosages as well as DSLs measured at BL were set as 100%, and follow-up doses and DSLs were calculated as corrected percentages of the BL values. Assuming pseudolinear correlations between AP dosage and the respective DSL, any excess changes in DSL should be attributed to pharmacokinetic interactions.

Considerable alterations in DSLs in both directions were observed within our subjects. The majority experienced marked increases in DSLs, whereas few DSL drops occurred (see Table 4). Without exception, all AP agents administered within our cohort were subject to DSL changes, including those with exclusive renal elimination. Olanzapine showed the least and aripiprazole showed the greatest alterations, the latter of which were statistically significant ($F = 10.296$, $df = 1.107$, $P = 0.032$). Not even DSLs of long-acting injectables remained stable during the observation period.

DISCUSSION

Despite extensive data on the efficacy of agomelatine,^{4-6,32} its relevance as an antidepressant agent has caused much controversy,

TABLE 4. Drug Serum Levels in the Course of the Study

	Baseline	Week 6	Week 12
Clozapine			
AGO02	100	123.71	111.68
AGO06	100	113.89	86.11
AGO10	100	81.66	85
AGO16	100	105	100
AGO17	100	185.71	200
AGO22	100	104	missing data
AGO23	100	100	162.87
AGO25	100	134.81	244.54
AGO26	100	67.42	missing data
AGO27	100	122.30	185.50
Clozapine: mean (SD)	100	120.14 (29.06)	146.44 (56.10)
DMC			
AGO02	100	118.54	93.14
AGO06	100	83.33	73.33
AGO10	100	110.48	125.71
AGO16	100	157.14	128.57
AGO17	100	142.11	100
AGO22	100	82.33	missing data
AGO23	100	100	124.01
AGO25	100	164.19	147.91
AGO26	100	88.30	missing data
DMC: mean (SD)	100	126.18 (27.20)	121.45 (33.07)
Quetiapine			
AGO01	100	107.21	110.03
AGO07	100	85.25	72.53
AGO13	100	267.98	178.51
AGO14	100	120.94	99.57
AGO20	100	29.38	30.12
AGO24	100	203.25	382.93
Quetiapine: mean (SD)	100	135.50 (86.10)	145.83 (126.06)
Olanzapine			
AGO08	100	missing data	115.98
AGO09	100	87.89	87.70
AGO11	100	113.79	113.56
AGO15	100	92.83	1.t.FU
Olanzapine: mean (SD)	100	101.00 (18.39)	105.75 (15.68)
Aripiprazole			
AGO06	100	107.19	156.85
AGO11	100	118.10	197.63
AGO12	100	113.49	DO
AGO22	100	124.48	224.83
AGO27	100	110.54	141.87
Aripiprazole: mean (SD)	100	114.51 (6.65)	166.97 (44.64)
Amisulpride			
AGO14	100	226.47	187.82
AGO15	100	121.59	1.t.FU
AGO16	100	77.39	92.95
AGO19	100	259.74	missing data
AGO24	100	788.33*	75
Amisulpride: mean (SD)	100	151.50 (105.36)	140.38 (67.08)
9-OH-Risperidone			
AGO03**	100	missing data	107.76

Continued next page

TABLE 4. (Continued)

	Baseline	Week 6	Week 12
AGO04**	100	85.71	47.14
AGO13	100	70	76.67
AGO18**	100	53.26	127.72
9-OH-Risperidone: mean (SD)	100	69.66 (16.23)	83.84 (40.76)

Values are reported as percentages of baseline values, and dose adjustments have been corrected for. Only patients with a minimum of two available serum levels have been displayed in this table.

*Suspected error in measurement, omitted from calculations.

**Long-acting injectable.

DMC indicates desmethyl clozapine; DO, early dropout; l.t.FU, lost to follow-up.

and its antidepressive potency has been contested lately.^{33–35} The present open-label trial aimed to evaluate the antidepressive effect of agomelatine in depressed schizophrenia patients and to the best of our knowledge is the first prospective study addressing this issue.

Agomelatine treatment was associated with a significant improvement of depressive symptoms over a 6-week observation period, with 61% of the cohort showing clinical response and 54% (according to CDSS) and 50% (according to HAMD₁₇), respectively, attaining full remission. These results remained stable during a subsequent 6-week extension phase and suggest a mood-stabilizing effect of agomelatine in schizophrenic patient samples.

All of the subjects within our cohort fulfilled the ICD-10 diagnostic criteria of an MDE in addition to a lifetime diagnosis within the schizophrenia spectrum. By settling (1) remission of psychotic symptoms and (2) stability of the AP treatment regimen for a minimum of 14 days as preconditions for study inclusion, we were able to rule out that the reported MDE was part of a schizodepressive syndrome or an ongoing psychotic episode. Thus, although the possibility of spontaneous healing cannot be fully excluded, the observed improvement corroborates findings from Mutschler et al¹² and appears to be a result of agomelatine treatment, which was of comparable efficacy as duloxetine (HAMD: response: 60%; remission: 45%),²⁷ yet of minor effect than venlafaxine (HAMD: response: 74%).³⁶

In parallel to mood enhancement, a considerable reduction of negative symptomatology as well as an increase of psychosocial functioning was observed. The decrease of negative symptoms primarily resulted from an amelioration of AA items on the SANS, whereas ED changes did not become significant before late in the course of the study. Improvement of psychosocial performance, finally, was primarily the result of an increment in socially useful activities and interpersonal relationships. This reproduces the findings of Rocca et al³⁷ who reported a significant correlation between AA-dominated schizophrenic negative syndrome and real-world functioning in 92 consecutive patients with schizophrenia. Moreover, our results substantiate the postulate of Thome and Foley³⁸ who suggested agomelatine as an agent against anhedonia and abulia in major psychiatric disorders, without challenging the patients' mental state. In our cohort, the psychotic symptomatology did not worsen over time, which is in line with recent findings: Bruno and colleagues¹⁰ administered agomelatine in a sample of schizophrenia patients only partially remissive to clozapine and found the add-on treatment helpful in reducing positive symptoms, whereas none of their patients experienced a psychotic breakdown. Within their same sample, also negative symptoms, global psychopathology, mood as well as neurocognition improved.

Because of its agonism at central melatonergic MT₁/MT₂ receptors, agomelatine has been considered a sleep-enhancing agent ever since it reached market approval, and in one schizophrenia patient suffering from insomnia, the add-on of agomelatine facilitated the discontinuation of diazepam.¹¹ There is a growing body of evidence that melatonin is involved in the pathophysiology of schizophrenia,³⁹ with decreased nocturnal secretion⁴⁰ and disturbed diurnal volatility.⁴¹ This abnormality constitutes an important cross-link to affective dysregulation,⁴² which is a core feature of schizophrenia-spectrum disorders itself and, at the same time, is accompanied by sleep disturbances in the majority of depressed patients.⁴³ Despite a significant improvement of psychopathological features, however, sleep quality as rated on the PSQI in our sample was poor and did not ameliorate in a relevant manner during the course of the study. The fact that the majority of our patients still responded favorably to agomelatine treatment despite insignificant changes in sleeping patterns points toward underlying mechanisms beyond the resynchronization of circadian rhythms.

Agomelatine is known to block serotonergic 5-HT_{2C} receptors, while simultaneously stimulating melatonergic MT₁ and MT₂ receptors. 5-HT_{2C} antagonism is one of the multiple pharmacologic properties of many antidepressants, however when applied alone, there is no evidence of antidepressive efficacy.⁴⁴ Also, the solitary stimulation of melatonergic receptors does not alter monoaminergic neurotransmission.⁴⁵ However, when costimulated, synergistic effects result in a potentiation of dopamine and norepinephrine release in the prefrontal cortex,^{46,47} which may lead to an increase in mood and drive. Similar effects could be observed when administering bupropion, a dual dopamine and norepinephrine reuptake inhibitor⁴⁸ in schizophrenia patients.^{49,50} A modulation within the dopaminergic and noradrenergic system seems the more likely as 8 of our patients failed to respond to pretreatment with serotonergic antidepressants (Table 1), yet considerably improved after the add-on of agomelatine. Moreover, also, a downregulation within the glutamatergic neurotransmission needs to be considered.⁵¹

In our sample, agomelatine treatment was well tolerated, and none of the dropouts were related to treatment-emergent AEs. Accordingly, subjective wellbeing remained steady throughout the study, whereas an improvement of emotional regulation was reported. The most frequently observed side effects were headaches as well as dermal symptoms, which is in line with a recent French review who found cutaneous manifestations among the principal adverse reactions of agomelatine treatment.⁵²

The most serious AE observed in our cohort was a case of new-onset hypertension requiring pharmaceutical intervention. Because of the patient's otherwise favorable response to agomelatine treatment, no drug dechallenge was performed, which is why it

remains unclear whether the observed rise in blood pressure was an immediate result from agomelatine treatment. Although sparse, however, there is some evidence indicating that melatonin exerts vasoconstrictory effects on smooth muscle cells⁵³ mediated via MT₁ and MT₂ receptors, associated with its chronobiotic action. It is believed that melatonergic compounds, such as agomelatine share the same cardiovascular effects,⁵⁴ which is why blood pressure should be controlled on a regular basis when agomelatine is administered. Although the other reported SAEs formally fulfilled the criteria for seriousness, an association with agomelatine intake seems unlikely.

Though monitored thoroughly by formal rating scales, other side effects common in serotonergic antidepressants, such as extrapyramidal or dystonic movement disorders, akathisia, and agitation,⁵⁵ were not observed in our study cohort and appear to be unlikely because of the pharmacological properties of agomelatine.

Overall sexual satisfaction was low at study entry, which corresponded with moderately increased prolactin levels at BL. Although patients did not report any improvement of sexual functioning by the end of the observation period, no treatment-emergent sexual side effects were noted. Accordingly, prolactin levels remained unaltered throughout the study. This is in line with previous studies that found agomelatine to be of better sexual tolerability than other antidepressants in both healthy volunteers⁵⁶ as well as in depressed patients.⁵⁷

Despite reports on agomelatine-associated hepatotoxicity and severe liver injury,^{58,59} transaminases in our patient sample were low at BL and did not change during agomelatine treatment. This is all the more remarkable as all of our patients were on continuous AP treatment, bearing hepatotoxic properties themselves to various extents.^{60,61} According to a recent review, the most frequent hepatic AE reported during agomelatine treatment was an asymptomatic increase of liver enzymes (79%), whereas toxic hepatitis occurred in approximately 10% of patients.⁶² Among others, polypharmacy was identified as a major risk factor for severe liver injury, which warrants the necessity of continuous laboratory controls when administering agomelatine in AP-treated schizophrenia patients despite its generally good tolerability in our patient cohort.

The reason for the hepatotoxicity of agomelatine most probably results from its extensive hepatic metabolism,⁶³ mainly via cytochrome P450 isoenzymes CYP1A2, CYP2C9, and CYP2C19.⁶⁴

Although agomelatine is not known to exert any inhibitory or inductive effects on cytochrome oxidases,⁶⁴ we observed considerable fluctuations in DSLs in almost all patients within our cohort, with the majority experiencing an increase of their AP serum levels. Of course, irregularities in drug intake cannot ultimately be ruled out, although in that case, DSL decreases would have been expected rather than increases. Interestingly, these observations even applied to individuals on long-acting injectables in whom any tampering with drug dosage can be excluded and thus appear to be suggestive of pharmacokinetic interactions.

Although dose changes occurred in both directions in most AP agents, DSLs in aripiprazole-treated patients unambiguously increased which turned out to be statistically significant. This is the more striking because aripiprazole is primarily metabolized via CYP2D6 and CYP3A4⁶⁵ and does not share any as yet known metabolic pathway with agomelatine, implying competitive or possibly inhibitory influences of agomelatine on either or both of these isoenzymes. This hypothesis is supported by changes in quetiapine DSLs, which is a substrate of CYP3A4; however, none of the isoenzymes are known to be relevant for agomelatine metabolism.⁶⁶

Noteworthy, also DSLs of amisulpride and 9-OH-risperidone were subject to significant fluctuations. The major metabolites of agomelatine are known to be hydroxylated and renally eliminated.⁶⁷ Although, to date, no interactions of agomelatine on the kidney level have been described and need further validation, the risk of competitive or inducing mechanisms also within renal pathways cannot be ruled out. At any rate, clinicians should be aware of the potential of pharmacokinetic interactions and closely monitor AP serum levels when coadministering agomelatine in schizophrenia patients.

LIMITATIONS

Some limitations must be considered in the interpretation of the current results: The small sample size, the short observation period, the lack of a control group, the open-prospective design, the unblinded mode of psychometric ratings, and the heterogeneity of our study sample regarding their primary diagnoses, age, duration of illness, and spectrum of AP medication narrow the conclusions that can be drawn from our findings. As in most open-label studies, the effect size is probably inflated, and unspecific effects contributing to the overall clinical improvement cannot be ruled out. Moreover, the study cohort may not be representative because none of our patients was treated with typical APs. We did not analyze pharmacogenetic properties, which might have been of particular interest in those individuals developing pharmacokinetic interactions. Furthermore, rare side effects may have been left undetected because of the small sample size. Therefore, follow-up trials should be performed in larger samples involving a *placebo* group as well as a randomized, double-blinded design.

CONCLUSIONS

Agomelatine showed a high antidepressive potency at a favorable range of side effects in schizophrenia without challenging the patients' mental states. Affective improvement was paralleled by a significant decrease in negative symptomatology, and an improvement of psychosocial functioning was observed.

Because of the extensive hepatic metabolism of agomelatine, liver enzymes as well as AP DSLs need to be monitored closely. Moreover, fluctuations in DSLs should also be controlled in AP agents with a primarily renal secretion.

The findings of this study need to be replicated in larger patient samples, and forthcoming trials should involve a placebo control group and a blinded, randomized design.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors wish to thank all study participants for their time and willingness to contribute to this study. Moreover, we thank Servier Pharmaceuticals for funding this study.

AUTHOR DISCLOSURE INFORMATION

S.E. has received travel expenses and consultant fees from Lundbeck, Otsuka Pharma, and Servier. A.L. has received travel expenses from Lundbeck and Roche. A.M.-L. has received consultant fees from AstraZeneca, Elsevier, F. Hoffmann-La Roche, Gerson Lehrman Group, Lundbeck, Outcome Europe Sàrl, Outcome Sciences, Roche Pharma, Servier International and Thieme Verlag and has received lectures including travel fees from Abbott, AstraZeneca, Aula Médica Congressos, BASF, Boehringer Ingelheim, Grupo Ferrer International, Janssen-Cilag, Lilly Deutschland, LVR Klinikum Düsseldorf, Otsuka Pharmaceuticals and Servier

Deutschland. M.Z. received scientific grants from Bristol-Myers Squibb and Servier; speaker and travel grants were provided from Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals, Otsuka, Servier, Lundbeck, Roche, Ferrer and Trommsdorff. H.S.J., A.B., U.N., J.T. and S. Ei declare no conflict of interest.

REFERENCES

1. Englisch S, Morgen K, Meyer-Lindenberg A, et al. Risks and benefits of bupropion treatment in schizophrenia: a systematic review of the current literature. *Clin Neuropharmacol*. 2013;36:203–215.
2. Hor K, Taylor M. Suicide and schizophrenia: a systematic review of rates and risk factors. *J Psychopharmacol*. 2010;24:S81–S90.
3. Zink M, Englisch S, Meyer-Lindenberg A. Polypharmacy in schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*. 2010;23:103–111.
4. Owen RT. Agomelatine: a novel pharmacological approach to treating depression. *Drugs Today (Barc)*. 2009;45:599–608.
5. Dolder CR, Nelson M, Snider M. Agomelatine treatment of major depressive disorder. *Ann Pharmacother*. 2008;42:1822–1831.
6. Taylor D, Sparshatt A, Varma S, et al. Antidepressant efficacy of agomelatine: meta-analysis of published and unpublished studies. *BMJ*. 2014;348:g1888.
7. Hardeland R, Poeggeler B. Melatonin and synthetic melatonergic agonists: actions and metabolism in the central nervous system. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem*. 2012;12:189–216.
8. Racagni G, Popoli M. The pharmacological properties of antidepressants. *Int Clin Psychopharmacol*. 2010;25:117–131.
9. Vernon JA, Grudnikoff E, Seidman AJ, et al. Antidepressants for cognitive impairment in schizophrenia—a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*. 2014;159:385–394.
10. Bruno A, Zoccali RA, Abenavoli E, et al. Augmentation of clozapine with agomelatine in partial-responder schizophrenia: a 16-week, open-label, uncontrolled pilot study. *J Clin Psychopharmacol*. 2014;34:491–494.
11. Morera-Fumero AL, Abreu-Gonzalez P. Diazepam discontinuation through agomelatine in schizophrenia with insomnia and depression. *J Clin Psychopharmacol*. 2010;30:739–741.
12. Mutschler J, Rüschen N, Schönfelder H, et al. Agomelatine for depression in schizophrenia: a case-series. *Psychopharmacol Bull*. 2012;45:35–43.
13. Addington D, Addington J, Schissel B. A depression rating scale for schizophrenics. *Schizophr Res*. 1990;3:247–251.
14. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23:56–62.
15. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13:261–276.
16. Andreasen NC. The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS): conceptual and theoretical foundations. *Br J Psychiatry Suppl*. 1989;7:49–58.
17. Morosini PL, Magliano L, Brambilla L, et al. Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM-IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) to assess routine social functioning. *Acta Psychiatr Scand*. 2000;101:323–329.
18. Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology - Revised (DHEW Publ No ADM 76-338). Rockville, MD, U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, NIMH Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs, 1976; 218–222.
19. Posner K, Brown GK, Stanley B, et al. The Columbia-Suicide Severity Rating Scale: initial validity and internal consistency findings from three multisite studies with adolescents and adults. *Am J Psychiatry*. 2011;168:1266–1277.
20. Smith JM, Kucharski LT, Oswald WT, et al. A systematic investigation of tardive dyskinesia in inpatients. *Am J Psychiatry*. 1979;136:918–922.
21. Ohlsen RI, Williamson R, Yusufi B, et al. Interrater reliability of the Antipsychotic Non-Neurological Side-Effects Rating Scale measured in patients treated with clozapine. *J Psychopharmacol*. 2008;22:323–329.
22. Barnes TR. A rating scale for drug-induced akathisia. *Br J Psychiatry*. 1989;154:672–676.
23. Simpson GM, Angus JW. A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr Scand*. 1970;212:S11–S19.
24. Naber D. A self-rating to measure subjective effects of neuroleptic drugs, relationships to objective psychopathology, quality of life, compliance and other clinical variables. *Int Clin Psychopharmacol*. 1995;10:S133–S138.
25. Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*. 1989;28:193–213.
26. Smith SM, O'Keane V, Murray R. Sexual dysfunction in patients taking conventional antipsychotic medication. *Br J Psychiatry*. 2002;181:49–55.
27. Englisch S, Knopf U, Scharholz B, et al. Duloxetine for major depressive episodes in the course of psychotic disorders: an observational clinical trial. *J Psychopharmacol*. 2009;23:875–882.
28. Dunlap WP, Cortina JM, Vaslow JB, et al. Meta-analysis of experiments with matched groups or repeated measures designs. *Psychol Methods*. 1996;1:170–177.
29. Thase ME. Evaluating antidepressant therapies: remission as the optimal outcome. *J Clin Psychiatry*. 2003;64:S18–S25.
30. Zimmerman M, Martinez J, Attiullah N, et al. Further evidence that the cutoff to define remission on the 17-item Hamilton Depression Rating Scale should be lowered. *Depress Anxiety*. 2012;29:159–165.
31. Jäger M, Messer T, Laux G, et al. Standardized remission criteria in schizophrenia: descriptive validity and comparability with previously used outcome measures. *Pharmacopsychiatry*. 2008;41:190–195.
32. Guaiana G, Gupta S, Chiodo D, et al. Agomelatine versus other antidepressive agents for major depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;CD008851.
33. Koesters M, Guaiana G, Cipriani A, et al. Agomelatine efficacy and acceptability revisited: systematic review and meta-analysis of published and unpublished randomised trials. *Br J Psychiatry*. 2013;203:179–187.
34. Howland RH. Publication bias and outcome reporting bias: agomelatine as a case example. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv*. 2011;49:11–14.
35. Anonymous. Agomelatine: new drug. Adverse effects and no proven efficacy. *Prescribe Int*. 2009;18:241–245.
36. Mazeh D, Shahal B, Saraf R, et al. Venlafaxine for the treatment of depressive episode during the course of schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2004;24:653–655.
37. Rocca P, Montemagni C, Zappia S, et al. Negative symptoms and everyday functioning in schizophrenia: a cross-sectional study in a real world-setting. *Psychiatry Res*. 2014;218:284–289.
38. Thome J, Foley P. Agomelatine: an agent against anhedonia and abulia? *J Neural Transm (Vienna)*. 2015;122:S3–S7.
39. Morera-Fumero AL, Abreu-Gonzalez P. Role of melatonin in schizophrenia. *Int J Mol Sci*. 2013;14:9037–9050.
40. Monteleone P, Natale M, La Rocca A, et al. Decreased nocturnal secretion of melatonin in drug-free schizophrenics: no change after subchronic treatment with antipsychotics. *Neuropsychobiology*. 1997;36:159–163.
41. Bersani G, Mameli M, Garavini A, et al. Reduction of night/day difference in melatonin blood levels as a possible disease-related index in schizophrenia. *Neuro Endocrinol Lett*. 2003;24:181–184.
42. Bersani FS, Iannitelli A, Pacitti F, et al. Sleep and biorythm disturbances in schizophrenia, mood and anxiety disorders: a review. *Riv Psichiatr*. 2012;47:365–375.

43. Tsuno N, Besset A, Ritchie K. Sleep and depression. *J Clin Psychiatry*. 2005;66:1254–1269.
44. Stahl SM. Mechanism of action of agomelatine: a novel antidepressant exploiting synergy between monoaminergic and melatonergic properties. *CNS Spectr*. 2014;19:207–212.
45. de Bodinat C, Guardiola-Lemaitre B, Mocaër E, et al. Agomelatine, the first melatonergic antidepressant: discovery, characterization and development. *Nat Rev Drug Discov*. 2010;9:628–642.
46. Racagni G, Riva MA, Molteni R, et al. Mode of action of agomelatine: synergy between melatonergic and 5-HT_{2C} receptors. *World J Biol Psychiatry*. 2011;12:574–587.
47. Chenu F, El Mansari M, Blier P. Electrophysiological effects of repeated administration of agomelatine on the dopamine, norepinephrine, and serotonin systems in the rat brain. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38:275–284.
48. Stahl SM, Pradko JF, Haight BR, et al. A review of the neuropharmacology of bupropion, a dual norepinephrine and dopamine reuptake inhibitor. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2004;6:159–166.
49. Englisch S, Esser A, Zink M. Bupropion for depression in schizophrenia: a case report. *Pharmacopsychiatry*. 2010;43:38–39.
50. Englisch S, Inta D, Eer A, et al. Bupropion for depression in schizophrenia. *Clin Neuropharm*. 2010;33:257–259.
51. Milanese M, Tardito D, Musazzi L, et al. Chronic treatment with agomelatine or venlafaxine reduces depolarization-evoked glutamate release from hippocampal synaptosomes. *BMC Neurosci*. 2013;14:75.
52. Anonymous. Agomelatine: a review of adverse effects. *Prescrire Int*. 2014;22:70–71.
53. Bucher B, Gauer F, Pévet P, et al. Vasoconstrictor effects of various melatonin analogs on the rat tail artery in the presence of phenylephrine. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1999;33:316–322.
54. Paulis L, Simko F, Laudon M. Cardiovascular effects of melatonin receptor agonists. *Expert Opin Investig Drugs*. 2012;21:1661–1678.
55. Van de Kar LD, Rittenhouse PA, Li Q, et al. Serotonergic regulation of renin and prolactin secretion. *Behav Brain Res*. 1996;73:203–208.
56. Harner C, Meyniel F, Jabourian A, et al. Better sexual acceptability of agomelatine (25 and 50 mg) compared to escitalopram (20 mg) in healthy volunteers. A 9-week, placebo-controlled study using the PRSexDQ scale. *J Psychopharmacol*. 2015;29:1119–1128.
57. Montejo A, Majadas S, Rizvi SJ, et al. The effects of agomelatine on sexual function in depressed patients and healthy volunteers. *Hum Psychopharmacol*. 2011;26:537–542.
58. Voican CS, Corruble E, Naveau S, et al. Antidepressant-induced liver injury: a review for clinicians. *Am J Psychiatry*. 2014;171:404–415.
59. MacIsaac SE, Carvalho AF, Cha DS, et al. The mechanism, efficacy, and tolerability profile of agomelatine. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15:259–274.
60. Guo JJ, Wigle PR, Lammers K, et al. Comparison of potentially hepatotoxic drugs among major US drug compendia. *Res Social Adm Pharm*. 2005;1:460–479.
61. Dumortier G, Cabaret W, Stamatiadis L, et al. Hepatic tolerance of atypical antipsychotic drugs. *Encéphale*. 2002;28:542–551.
62. Gahr M, Freudenmann RW, Connemann BJ, et al. Agomelatine and hepatotoxicity: implications of cumulated data derived from spontaneous reports of adverse drug reactions. *Pharmacopsychiatry*. 2013;46:214–220.
63. Gahr M, Kratzer W, Fuchs M, et al. Safety and tolerability of agomelatine: focus on hepatotoxicity. *Curr Drug Metab*. 2014;15:694–702.
64. Spina E, Trifirò G, Caraci F. Clinically significant drug interactions with newer antidepressants. *CNS Drugs*. 2012;26:39–67.
65. Spina E, de Leon J. Metabolic drug interactions with newer antipsychotics: a comparative review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2007;100:4–22.
66. DeVane CL, Nemeroff CB. Clinical pharmacokinetics of quetiapine: an atypical antipsychotic. *Clin Pharmacokinet*. 2001;40:509–522.
67. European Medicines Agency (EMA). Available at http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000915/WC500046227.pdf [Web Page, Accessed April 7, 2016].

Response to Agomelatine Treatment is Independent of Smoking Status and Dosage: Results From the AGOPSYCH Study

Authors

Susanne Englisch^{1,2}, Hanna Sophie Jung³, Antje Lewien⁴, Anna Becker¹, Ulrike Nowak⁵, Hanna Braun¹, Sarah Eisenacher¹, Jascha Thiem¹, Andreas Meyer-Lindenberg¹, Mathias Zink^{1,6}

Affiliations

- 1 Central Institute of Mental Health, Department of Psychiatry and Psychotherapy, Medical Faculty Mannheim, University of Heidelberg, Mannheim, Germany
- 2 University Medical Center Mainz, Department of Psychiatry and Psychotherapy, Mainz, Germany
- 3 Municipal Hospital Karlsruhe, Department of Psychiatry and Psychotherapy, Karlsruhe, Germany
- 4 Department of Psychosomatic Medicine and Psychotherapy, University of Göttingen, Göttingen, Germany
- 5 Institute of Psychology, Clinical Psychology and Psychotherapy, University of Hamburg, Hamburg, Germany
- 6 District Hospital Ansbach, Department of Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatic Medicine, Ansbach, Germany

Key words

agomelatine, nicotine, smoking, interaction, pharmacokinetics, CYP1A2, schizophrenia, depression

received 17.12.2017

revised 12.03.2018

accepted 10.04.2018

Bibliography

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0606-5240>

Published online: 7.5.2018

Pharmacopsychiatry 2019; 52: 142–146

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0176-3679

Correspondence

Dr. Susanne Englisch, MD
Central Institute of Mental Health
Medical Faculty Mannheim, Heidelberg University
P.O. Box: 12 21 20
68072 Mannheim
Germany
susanne.englich@zi-mannheim.de

ABSTRACT

Introduction Cigarette smoking influences response to antidepressant treatment. It accelerates the metabolism of several cytochrome P450 (CYP) subtypes, including CYP1A2, and therefore bears the risk of pharmacokinetic interactions with psychotropic drugs using that pathway. Agomelatine is a substrate of CYP1A2; the association between nicotine use and agomelatine dosage, however, has never been studied before.

Methods Smoking habits were correlated with agomelatine doses and treatment outcomes in a sample of 27 patients with lifetime diagnoses within the schizophrenia spectrum who received agomelatine treatment in addition to their stable antipsychotic treatment regimen because of depressive symptoms.

Results No interactions were found between smoking status and agomelatine dosage, and treatment outcomes did not differ between smokers and nonsmokers.

Discussion Agomelatine efficacy appears to be independent of dosage and smoking status, pointing toward mechanisms beyond mere dose-response relationships. Further research will be necessary to validate these findings.

Introduction

Smoking is highly prevalent in psychiatric populations [1] and has been shown to influence treatment response to several antidepressant agents (summarized in [2]).

By binding polycyclic aromatic hydrocarbons of the tobacco smoke to the aryl hydrocarbon receptor and consequent transcriptional activation [3, 4], cigarette smoking accelerates the metabolism rate of different oxidases within the cytochrome P450 (CYP) system, especially that of CYP1A2 and, to a lesser extent, also CYP1A1 [5] and CYP2E1 [6]. This bears the risk of pharmacokinetic

interactions with drugs commonly prescribed for treating depression such as fluoxetine [7], sertraline [8], venlafaxine [9], duloxetine [10], mirtazapine [11], and bupropion [12], as well as with antipsychotic drugs such as clozapine and olanzapine [13], which are frequently used in schizophrenia treatment. Oftentimes, dose adjustments become necessary when patients change their smoking habits.

Also, agomelatine, an antidepressant stimulating central melatonergic MT₁/MT₂ receptors [14], is known to be a substrate of CYP1A2 [15]. To date, however, no studies have investigated how

smoking influences response and outcomes during agomelatine treatment.

In order to assess the connection between cigarette smoking and treatment outcomes, we evaluated the smoking habits in a sample of 27 patients with schizophrenia during 12 weeks of adjunct agomelatine treatment in addition to continuous antipsychotic medication.

Methods

Study design

This investigation was performed as a part of the AGOPSYCH study (EudraCT 2012-004079-38) at the Central Institute of Mental Health in Mannheim, Germany. The study has been approved by the local ethics committee (Protocol 2012-072 F-MA; EudraCT 2012-004079-38), and all study procedures were carried out in accordance with the Declaration of Helsinki guidelines for good clinical practice (ICH-GCP). The study aimed at examining the efficacy of adjunctive agomelatine added at flexible doses (25–50 mg) to ongoing, stable-dose antipsychotic treatment in a sample of depressed patients with a lifetime diagnosis within the schizophrenia spectrum. Rationale, design, inclusion, and exclusion criteria, study procedures, sociodemographic data of the patient sample, comedication as well as results and tolerability of the antidepressant treatment have been described elsewhere [16].

Assessments

Depressive symptoms were evaluated by experienced psychiatrists (S.En., A.L., A.B.) and comprised both the Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS) [17] and the 17-item Hamilton Depression Scale (HAMD₁₇) [18]; psychotic symptomatology was rated on the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) [19] for Schizophrenia. Smoking habits were recorded at each study visit based on patient self-reports as number of cigarettes smoked per day, and treatment adherence was controlled for by regular collection of antipsychotic drug serum levels as well as personal attendance in case of inpatient status and pill count in outpatients, respectively.

Statistical analysis

For statistical analyses, SPSS version 23 was used. Based on the intention-to-treat principle, any patient who received at least 1 dose of agomelatine was included in the calculations. Normality of data distribution was examined with histograms and the Kolmogorov-Smirnov test.

Chi-squared tests of independence were calculated to compare the frequency of treatment responders in smokers and nonsmokers, to evaluate whether agomelatine dosage was interacting with the numbers of cigarettes smoked on a daily basis, and to test whether smoking status had an impact on the dose of antipsychotic pharmacotherapy. Comparisons of psychometric data between smokers and nonsmokers were performed using 2-tailed Student's t-test for parametric data and the Mann-Whitney U-test for non-parametric data, respectively. A level of $p < 0.05$ was considered statistically significant (*) and $p < 0.001$ highly significant (**).

Results

In our patient sample, there were 15 smokers and 12 nonsmokers; smoking habits did not change during the observation period. In neither group was there evidence for a lack of treatment adherence. Smokers were significantly more likely to receive a combination of 2 antipsychotic drugs than nonsmokers ($\chi^2(1) = 5.495$, $p = 0.018$) at higher doses by trend ($U = 45.5$, $p = 0.086$). At baseline, nonsmokers scored higher on the CDSS than smokers ($U = 48.0$, $p = 0.038$) and showed greater improvement on the PANSS total scores ($F = 2.872$, $p = 0.027$) during the study. Other psychometric and sociodemographic data did not differ significantly. Core sample characteristics are presented in ► **Table 1**; for further results see [16].

Response to agomelatine treatment measured on both the CDSS and the HAMD₁₇ was independent of smoking status [CDSS: ($\chi^2(1) = 2.700$, $p = 0.179$); HAMD₁₇ ($\chi^2(1) = 1.157$, $p = 0.559$)], whereas nonsmokers showed greater improvements on the PANSS total score ($p = 0.027$). While there was an association by trend between agomelatine dose and remitter status with regards to depressive symptoms ($\chi^2(1) = 5.777$, $p = 0.052$), agomelatine dosage was independent of numbers of cigarettes smoked per day ($\chi^2(1) = 0.270$, $p = 0.603$). Although the proportion of patients receiving agomelatine at 50 mg/d were higher in the nonsmoker sample than in smokers (50% vs. 33.3%), this group difference was not statistically significant ($\chi^2(1) = 0.767$, $p = 0.381$).

Discussion

To the best of our knowledge, this is the first study investigating the interrelation between smoking and both the dosage and efficacy of agomelatine.

In our sample, we did not find any interactions between smoking status, agomelatine doses, and antidepressant treatment outcomes. Although nonsmokers showed considerably greater changes on the PANSS than smokers, depressive symptoms in both smokers and nonsmokers improved comparably during agomelatine treatment at equal doses.

This is quite astounding as agomelatine is known to be subject to extensive hepatic metabolism mostly via CYP1A2 [20, 21]—an enzyme that, for its part, is essentially modulated by nicotine consumption [4, 22]. The lack of correlation between the number of cigarettes smoked per day and agomelatine dosage in our sample suggests effectiveness independently of smoking habits and the resulting enzyme induction.

This notion is backed by 2 separate mechanisms. On the one hand, agomelatine has a very short half-life of 0.2–1.4 h [23], making it infeasible to determine blood serum levels in a routine clinical setting. Although there is evidence that agomelatine exposure increases proportionally with dose [24], and the bioavailability of agomelatine is reduced by heavy smoking (> 15 cigarettes/day) [25], no therapeutic serum level data has been established or validated. That is why we refrained from collecting agomelatine serum levels.

On the other hand and although approved at doses of up to 50 mg/d, agomelatine has been shown to be most effective at daily

► **Table 1** Patient characteristics.

	Smokers (n = 15)	Nonsmokers (n = 12)	Level of significance
Age			
– mean age (SD)	38.53 (10.82)	42.17 (14.47)	p = 0.548
– age range	21–62	19–60	
Gender (male/female)	8/7	7/5	p = 0.795
Duration of illness (years)	10.76 (11.25)	14.77 (11.43)	p = 0.378
ICD-10 diagnoses	F20.0 (n = 15)	F20.0 (n = 10); F20.1 (n = 1); F20.4 (n = 1)	
Psychometric data at study entry			
– HAMD ₁₇	19.80 (1.37)	21.25 (2.70)	p = 0.110
– CDSS	11.20 (1.90)	13.08 (2.50)	p = 0.038 *
– PANSS	79.20 (12.24)	78.25 (11.12)	p = 0.835
Psychometric data at end of study			
– HAMD ₁₇	7.27 (4.83)	7.17 (3.64)	p = 0.943
– CDSS	4.13 (3.20)	3.33 (2.90)	p = 0.508
– PANSS	66.33 (15.38)	54.25 (10.12)	p = 0.027 *
Antipsychotic medication			p = 0.019 *
– monotherapy	6	10	
– two substances	9	2	
Antipsychotic substances	AMS (n = 4), APZ (n = 5), CLZ (n = 5), OLZ (n = 4), PAL (n = 1), QTP (n = 4), RSP (n = 1)	AMS (n = 2), APZ (n = 1), CLZ (n = 5), OLZ (n = 1), PAL (n = 1), QTP (n = 3), RSP (n = 1)	
CPZ equivalents (mg/d)			
– baseline	601.07 (378.13)	454.56 (368.35)	p = 0.083(*)
– end of study	612.30 (377.24)	453.93 (367.96)	p = 0.083(*)
CLZ treatment			
– dose (mg/d)	370 (108.12)	300 (93.54)	p = 0.293
– serum level (µg/L)	431.60 (243.39)	389.80 (194.27)	p = 0.754
OLZ treatment			
– dose (mg/d)	24.38 (12.97)	20.00	p = 1.000
– serum level (µg/L)	22.90 (2.30)	44.90	p = 0.157
Comedication			
– substances used	AHD (n = 2), ACH (n = 2), ASA (n = 1), corticosteroids (n = 1), DOX (n = 1), ESC (n = 1), LTH (n = 1), LLD (n = 3), lorazepam (n = 2), metformin (n = 2), MS (n = 4), NAC (n = 1), PPI (n = 4), SER (n = 1), VLF (n = 1)	Alendronic acid (n = 1), ACH (n = 1), AHD (n = 1), LTH (n = 1), lorazepam (n = 2), MS (n = 4), NSAID (n = 1), PPI (n = 1), SER (n = 4), tiapride (n = 1)	
– CYP1A2 inhibitors	n/a	n/a	
AGO dose at the end of study			
– mean dose (mg/d)	33.33 (12.20)	37.50 (13.06)	p = 0.486
– no. of patients receiving 50 mg	5 (33.3%)	6 (50%)	p = 0.381
Number of cigarettes (n/d)			
– at study entry	18.93 (8.94)		
– at the end of study	19.07 (8.45)		
Responder status (based on CDSS)			p = 0.179
– Responder	11	7	
– nonresponder	4	5	
Responder status (based on HAMD ₁₇)			p = 0.559
– responder	10	6	
– nonresponder	5	6	

Data are presented in means (standard deviation). A level of $p < 0.05$ was considered statistically significant (*) and $p < 0.01$ highly significant (* *). ACH: anticholinergics; AGO: agomelatine; AHD: antihypertensive drugs; AMS: amisulpride; APZ: aripiprazole; ASA: acetylsalicylic acid; CDSS: Calgary Depression Scale for Schizophrenia; CLZ: clozapine; CPZ: chlorpromazine; DOX: doxepin; ESC: escitalopram; HAMD₁₇: 17-item Hamilton Depression Scale; ICD-10: International Classification of Diseases, 10th revision; LLD: lipid lowering drug; LTH: levothyroxine; mg/d: milligrams per day; µg/L: micrograms per liter; MS: mood stabilizers; NAC: n-acetylcysteine; n/a: not applicable; n/d: numbers per day; no.: number; NSAID: nonsteroidal anti-inflammatory drug; OLZ: olanzapine; PAL: paliperidone; PPI = proton pump inhibitor; QTP = quetiapine; PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale; RSP = risperidone; SD: standard deviation; SER: sertraline; VLF: venlafaxine.

doses of 25 mg [26]. Similar to other antidepressants [7, 10, 12, 27, 28], it thus seems to be lacking a dose-response relationship, pointing toward mechanisms beyond drug dosage.

It is known that after intake, agomelatine has a fast onset of action [29]. Taking into consideration its chronobiotic properties via melatonergic MT₁/MT₂ neurotransmission [30], it seems plausible that the time of drug intake (i. e., at dawn when melatonin receptors are most sensitive [31]) may be of greater importance than dosage.

Of course, it cannot be ruled out that the antidepressant effects observed in the smoking cohort may have been a result from smoking itself. Nicotine has repeatedly been proven to possess antidepressant properties in both rodents [32] and humans [33]. Thus, improved sentiment might also have been caused by compounds of cigarette smoking. Moreover, atypical antipsychotics have been shown to exert antidepressant effects [34, 35]. In our sample, smokers were more likely to receive antipsychotic polypharmacy at higher doses, which may also have contributed to the affective brightening. However, antipsychotic treatment regimens have been stable before and throughout study participation, and smoking habits (i. e., number of cigarettes smoked per day) did not change during the observation period, making it highly unlikely that the antidepressant effects observed resulted from these pre-existing variables but were rather an effect of agomelatine treatment.

Based on the results presented, agomelatine might exert antidepressant effects in smokers comparable to those in nonsmokers.

Our study is limited by its small sample size, the short observation period, the open-prospective design, the use of flexible doses of agomelatine, and the unblinded mode of psychometric ratings. In particular, the study was underpowered to detect subtle between-group differences at levels of statistical significance. Moreover, no objective measures such as blood or urine sampling for cotinine levels were taken to quantify nicotine consumption, and lacking reference values, no agomelatine serum levels have been collected. Also, the ongoing treatment with antipsychotic agents may have confounded our findings, thus limiting their generalizability. Therefore, further research involving healthy subjects without comedication, fixed doses of agomelatine [36] with a focus on the interrelation between applied agomelatine dosage, and adverse drug effects, genetic sampling of CYP1A2 subtypes and more elaborated measures for quantifying smoking habits will be necessary to investigate the relationship between smoking status and agomelatine dosage.

Funding

This study was funded by Servier Pharmaceuticals, the manufacturer of agomelatine. While Servier sponsored technical equipment and study personnel, the company had no influence on study procedures or data analysis.

Conflict of Interest

S.En. has received travel expenses and consultant fees from Janssen-Cilag, Lundbeck, Otsuka Pharma, and Servier.

A.L. has received travel expenses from Lundbeck and Roche.

A.M.-L. has received consultant fees from AstraZeneca, Elsevier, F. Hoffmann-La Roche, Gerson Lehrman Group, Lundbeck, Outcome Europe Sàrl, Outcome Sciences, Roche Pharma, Servier International, and Thieme Verlag and has received lectures including travel fees from Abbott, AstraZeneca, Aula Médica Congressos, BASF, Boehringer Ingelheim, Grupo Ferrer International, Janssen-Cilag, Lilly Deutschland, LVR Klinikum Düsseldorf, Otsuka Pharmaceuticals, and Servier Deutschland.

M.Z. received scientific grants from the German Research Foundation and Servier; speaker and travel grants were provided from Bristol Myers Squibb Pharmaceuticals, Otsuka, Servier, Lundbeck, Roche, Ferrer, and Trommsdorff.

H.S.J., A.B., U.N., H.B., J.T., and S.Ei. report no conflicts of interest.

References

- [1] Kalman D, Morissette SB, George TP. Co-morbidity of smoking in patients with psychiatric and substance use disorders. *Am J Addict* 2005; 14: 106–123
- [2] Oliveira P, Ribeiro J, Donato H et al. Smoking and antidepressants pharmacokinetics: A systematic review. *Ann Gen Psychiatry* 2017; 16: 17–24
- [3] Pelkonen O, Turpeinen M, Hakkola J et al. Inhibition and induction of human cytochrome P450 enzymes: Current status. *Arch Toxicol* 2008; 82: 667–715
- [4] Zhou SF, Wang B, Yang LP et al. Structure, function, regulation and polymorphism and the clinical significance of human cytochrome P450 1A2. *Drug Metab Rev* 2010; 42: 268–354
- [5] Zevin S, Benowitz NL. Drug interactions with tobacco smoking. An update. *Clin Pharmacokinet* 1999; 36: 425–438
- [6] Hukkanen J, Jacob P 3rd, Peng M et al. Effect of nicotine on cytochrome P450 1A2 activity. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 72: 836–838
- [7] Lundmark J, Reis M, Bengtsson F. Serum concentrations of fluoxetine in the clinical treatment setting. *Ther Drug Monit* 2001; 23: 139–147
- [8] Lundmark J, Reis M, Bengtsson F. Therapeutic drug monitoring of sertraline: Variability factors as displayed in a clinical setting. *Ther Drug Monit* 2000; 22: 446–454
- [9] Unterecker S, Hiemke C, Greiner C et al. The effect of age, sex, smoking and co-medication on serum levels of venlafaxine and O-desmethylvenlafaxine under naturalistic conditions. *Pharmacopsychiatry* 2012; 45: 229–235
- [10] Fric M, Pfuhlmann B, Laux G et al. The influence of smoking on the serum level of duloxetine. *Pharmacopsychiatry* 2008; 41: 151–155
- [11] Jaquenoud Sirot E, Harenberg S, Vandel P et al. Multicenter study on the clinical effectiveness, pharmacokinetics, and pharmacogenetics of mirtazapine in depression. *J Clin Psychopharmacol* 2012; 32: 622–629
- [12] Hsyu PH, Singh A, Giargiari TD et al. Pharmacokinetics of bupropion and its metabolites in cigarette smokers versus nonsmokers. *J Clin Pharmacol* 1997; 37: 737–743
- [13] Tsuda Y, Saruwatari J, Yasui-Furukori N. Meta-analysis: The effects of smoking on the disposition of two commonly used antipsychotic agents, olanzapine and clozapine. *BMJ Open* 2014; 4: e004216
- [14] Racagni G, Riva M, Molteni R et al. Mode of action of agomelatine: Synergy between melatonergic and 5-HT_{2C} receptors. *World J Biol Psychiatry* 2011; 12: 574–587
- [15] Owen RT. Agomelatine: A novel pharmacological approach to treating depression. *Drugs Today (Barc)* 2009; 45: 599–608

- [16] Englisch S, Jung HS, Lewien A et al. Agomelatine for the treatment of major depressive episodes in schizophrenia-spectrum disorders: An open-prospective proof-of-concept study. *J Clin Psychopharmacol* 2016; 36: 597–607
- [17] Addington D, Addington J, Schissel B. A depression rating scale for schizophrenics. *Schizophr Res* 1990; 3: 247–251
- [18] Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23: 56–62
- [19] Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987; 13: 261–276
- [20] Gahr M, Freudenmann RW, Connemann BJ et al. Agomelatine and hepatotoxicity: Implications of cumulated data derived from spontaneous reports of adverse drug reactions. *Pharmacopsychiatry* 2013; 46: 214–220
- [21] Gahr M, Kratzer W, Fuchs M et al. Safety and tolerability of agomelatine: Focus on hepatotoxicity. *Curr Drug Metab* 2014; 15: 694–702
- [22] Landi MT, Sinha R, Lang NP et al. Human cytochrome P4501A2. *IARC Sci Publ* 1999; 148: 173–195
- [23] Kennedy SH, Eisfeld BS. Agomelatine and its therapeutic potential in the depressed patient. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2007; 3: 423–428
- [24] Bogaards J, Hissink EM, Briggs M et al. Prediction of interindividual variation in drug plasma levels in vivo from individual enzyme kinetic data and physiologically based pharmacokinetic modeling. *Eur J Pharm Sci* 2000; 12: 117–124
- [25] www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/00915/WC500046227.pdf
- [26] Eser D, Baghai TC, Möller HJ. Agomelatine: The evidence for its place in the treatment of depression. *Core Evid* 2010; 4: 171–179
- [27] Ostad Haji E, Hiemke C, Pfuhlmann B. Therapeutic drug monitoring for antidepressant drug treatment. *Curr Pharm Des* 2012; 18: 5818–5827
- [28] Lobo ED, Quinlan T, O'Brien L et al. Population pharmacokinetics of orally administered duloxetine in patients: Implications for dosing recommendation. *Clin Pharmacokinet* 2009; 48: 189–197
- [29] Buoli M, Mauri MC, Altamura AC. Pharmacokinetic evaluation of agomelatine for the treatment of generalised anxiety disorder. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2014; 10: 885–892
- [30] De Berardis D, Fornaro M, Serroni N et al. Agomelatine beyond borders: Current evidences of its efficacy in disorders other than major depression. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 1111–1130
- [31] Gillette MU, Tischkau SA. Suprachiasmatic nucleus: The brain's circadian clock. *Recent Prog Horm Res* 1999; 54: 33–58
- [32] Vazquez-Palacios G, Bonilla-Jaime H, Velazquez-Moctezuma J. Antidepressant effects of nicotine and fluoxetine in an animal model of depression induced by neonatal treatment with clomipramine. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29: 39–46
- [33] Covey LS, Glassman AH, Stetner F. Cigarette smoking and major depression. *J Addict Dis* 1998; 17: 35–46
- [34] Leucht S, Corves C, Arbter D et al. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: A meta-analysis. *Lancet* 2009; 373: 31–41
- [35] Hasan A, Falkai P, Wobrock T et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: Update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. *World J Biol Psychiatr* 2013; 14: 2–44
- [36] Hieronymus F, Nilsson S, Eriksson E. A mega-analysis of fixed-dose trials reveals dose-dependency and a rapid onset of action for the antidepressant effect of three selective serotonin reuptake inhibitors. *Transl Psychiatry* 2016; 6: e834

Neurocognitive Effects of Agomelatine Treatment in Schizophrenia Patients Suffering From Comorbid Depression

Results From the AGOPSYCH Study

Susanne Englisch, MD,*†, Hanna Sophie Jung,‡, Sarah Eisenacher, MSc, PhD,* Antje Lewien, MD,§, Anna Becker, MD,* Ulrike Nowak, MSc,||, Hanna Braun, MSc,* Jascha Thiem, MSc,* Andreas Meyer-Lindenberg, MD, PhD,* and Mathias Zink, MD*¶

Abstract:

Background: Cognitive impairment in schizophrenia is highly disabling and remains one of the major therapeutic challenges. Agomelatine (AGO), an agonist at melatonergic MT₁/MT₂ receptors and antagonist at 5-HT_{2C} receptors, increases dopamine and norepinephrine in the prefrontal cortex and may therefore have the potential of improving neurocognition in patients with schizophrenia.

Methods: Twenty-seven patients with schizophrenia and comorbid depression were treated with AGO in addition to stable doses of antipsychotic drugs. Cognitive abilities were assessed with the Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia Consensus Cognitive Battery (MCCB) at study entry and after 12 weeks of AGO treatment after the intention-to-treat principle.

Results: We observed statistically significant yet clinically negligible increases of the MCCB composite score and the reasoning/problem solving subscore. Patients with unimpaired sleep at baseline showed greater improvements over time than those with sleep disturbances. Changes on the MCCB were not correlated with other psychometric variables.

Conclusions: Despite statistically significant, cognitive improvements after 12 weeks of AGO treatment were clinically irrelevant. Our findings may be limited by baseline properties of the study sample and the study design. In particular, lacking a control group, it cannot be ruled out that improvements were unrelated to AGO treatment. That is why randomized controlled trials are needed to validate the relevance of AGO as a cognitive enhancer in schizophrenia.

Key Words: schizophrenia, agomelatine, neurocognition, cognitive symptoms, MATRICS, MCCB

(*J Clin Psychopharmacol* 2018;38: 357–361)

Cognitive deficits are believed to constitute an independent core feature of schizophrenia.¹ They develop early during the illness,² are considered a robust characteristic of the high-risk

prodromal state,³ and contribute strongly to disability in patients with schizophrenia.⁴

Treatment options remain limited, and to date, there are no approved pharmacological interventions that efficiently target cognitive impairment in schizophrenia.⁵ Various antidepressants have been used to address cognitive deficits associated with schizophrenia.⁶ Although this approach has been questioned lately,⁷ the administration of antidepressant substances remains a common add-on strategy.

The molecular mechanisms underlying cognitive impairment in schizophrenia are incompletely understood. However, modulation within the dopaminergic system has been identified as one of the core targets for treating cognitive symptoms in schizophrenia.⁸ Moreover, disrupted circadian rhythms and altered sleep spindle activity have been linked to impaired memory consolidation in patients with schizophrenia.⁹

Agomelatine (AGO) acts as an agonist at central melatonergic MT₁/MT₂ receptors¹⁰ and therefore has the potential of resynchronizing circadian cycles.¹¹ In addition, it exerts competitive antagonistic properties at serotonergic 5-HT_{2C} receptors, resulting in a secondary increase of dopamine and norepinephrine in the frontal cortex.¹² Addressing two distinct possible sources of cognitive impairment, AGO bears the potential to enhance cognitive capabilities in patients with schizophrenia.

A first attempt to investigate the cognitive impact of AGO has been conducted by Bruno et al¹³ who found an improvement on both the Stroop task and the Wisconsin Card Sorting Test when AGO was added to patients partially responsive to clozapine treatment. To assess this hypothesis, we evaluated the cognitive performance in a sample of patients with schizophrenia and comorbid depression before and after 12 weeks of adjunct AGO treatment in addition to stable antipsychotic medication.

METHODS

Study Design

This investigation has been performed as a part of the AGOPSYCH study at the Central Institute of Mental Health in Mannheim, Germany. The study has been approved by the local ethics committee (Protocol 2012-072F-MA; EudraCT 2012-004079-38), and all study procedures were carried out in accordance with the Declaration of Helsinki. The primary outcome measure was the examination of the antidepressant efficacy of adjunctive AGO in a sample of patients with schizophrenia. Rationale, design, inclusion and exclusion criteria, study procedures, sociodemographic data of the patient sample, and results of the antidepressant treatment have been described elsewhere.¹⁴ Core sample characteristics are summarized in Table 1.

From the *Central Institute of Mental Health, Department of Psychiatry and Psychotherapy, Medical Faculty Mannheim, University of Heidelberg, Mannheim; †University Medical Center Mainz, Department of Psychiatry and Psychotherapy, Mainz; ‡Municipal Hospital Karlsruhe, Department of Psychiatry and Psychotherapy, Karlsruhe; §Department of Psychosomatic Medicine and Psychotherapy, University of Göttingen, Göttingen; ||Institute of Psychology, Clinical Psychology and Psychotherapy, University of Hamburg, Hamburg; and ¶District Hospital Ansbach, Department of Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatic Medicine, Ansbach, Germany.

Received November 8, 2017; accepted after revision April 30, 2018.

Reprints: Susanne Englisch, MD, Central Institute of Mental Health, Medical Faculty Mannheim, University of Heidelberg, PO Box 12 21 20, 68072 Mannheim, Germany (e-mail: susanne.engelisch@zi-mannheim.de).

Copyright © 2018 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

ISSN: 0271-0749

DOI: 10.1097/JCP.0000000000000909

TABLE 1. Baseline Characteristics

	Patient Sample (n = 27)
Age, y	40.15 (12.45)
Sex, male/female	16/11
Schizophrenia diagnosis (<i>ICD-10</i>)	Paranoid schizophrenia (n = 25), hebephrenic schizophrenia (n = 1), postschizophrenic depression (n = 1)
Study completers/dropouts	19/8
Reasons for dropout	Incompliance (n = 2), loss of interest (n = 2), subjective lack of efficacy (n = 1), sleep disturbances (n = 1), switch of antipsychotic medication (n = 1), lost to follow-up (n = 1)
Ethnicity	
– Caucasian	21
– Southern European	5
– African	1
Mean premorbid IQ	100.67 (17.62)
– MWT-B	98.88 (18.08)
– Raven-SPM	105.3 (19.64)
Years of education	13.73 (3.94)
Employment status	Full-time (n = 3), part-time (n = 1), undergoing job training (n = 1), sheltered work (n = 9), invalidity retirement (n = 4), unemployed (n = 7), other (n = 2)
DOI, y	12.61 (11.29)
Hospitalizations	7.13 (5.54)
Pharmacotherapy	
– Antipsychotic monotherapy	16
– Combination of 2 antipsychotics	11
– Benzodiazepines	4
Antipsychotic substances	Amisulpride (n = 6), aripiprazole (n = 6), clozapine (n = 10), quetiapine (n = 7), olanzapine (n = 5), paliperidone palmitate (n = 2), risperidone (n = 2)

Data are presented as means (SD).

ICD-10 indicates *International Classification of Diseases, 10th Revision*; MWT-B, Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest, Version B; SPM, Standard Progressive Matrices.

Neuropsychological Assessments

The Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia Consensus Cognitive Battery (MCCB)^{15,16} was applied at baseline and after 12 weeks of AGO treatment or at any given point of time in case of an early study drop-out. Cognitive raw data were transformed to standardized composite T-scores for the after cognitive domains: (1) speed of processing; (2) attention/vigilance; (3) working memory; (4) verbal learning; (5) visual learning; (6) reasoning/problem solving; and (7) social cognition. Also, the composite score comprising all subdomains was calculated.

The premorbid level of intelligence (IQ) was calculated as the mean of the scores achieved on (1) a multiple-choice vocabulary test (Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest, Version B)¹⁷ and (2) the Raven Standard Progressive Matrices.¹⁸

Statistical Analysis

For statistical analyses, the Statistical Package for Social Studies version 23 was used. Normality of data distribution was examined with histograms and the Kolmogorov-Smirnov test. Changes over time were calculated using the Student *t* test for dependent samples for parametric data and the Wilcoxon test for nonparametric data, respectively. Changes within the MCCB composite score and correlations between clinical and neurocognitive variables were considered significant at *P* < 0.05 (*) and highly significant at *P* < 0.01 (**), respectively. To minimize familywise errors for the MCCB subscores, Bonferroni correction

was performed for the post hoc *t* tests (n = 7; $\alpha_{corrected} = 0.0014$). Correlations were computed using Pearson's *r* for parametric and Spearman's ρ for nonparametric data.

RESULTS

Both at baseline and after treatment, the participants' cognitive performances were below the average of unaffected samples. However, we found an improvement of the MCCB composite score (*Z* = -2.573, *P* = 0.01, effect size *r* = 0.35), which was paralleled by a statistically significant increase of the reasoning/problem solving subscore (*t*(26) = -3.819, *P* = 0.001, effect size *r* = 0.59; Fig. 1).

Although the MCCB composite or subscores did not differ between newly diagnosed patients and those with a longer (ie, ≥5 years) duration of illness (DOI), there was a negative correlation by trend between DOI and improvements within reasoning/problem solving (*r* = -0.344; *P* = 0.079).

Subjects without sleep impairment (Pittsburgh Sleep Quality Index¹⁹ ≤5) tended to perform better on the MCCB working memory subscale (*t*(22) = 2.021, *P* = 0.056) and composite score (*U* = 39.5, *P* = 0.074) than those with sleep disturbances (Pittsburgh Sleep Quality Index ≥6). In unison, patients without sleep impairment had a tendency toward greater improvements within the speed of processing (*t*(22) = 2.021, *P* = 0.056).

No correlations were found between cognitive improvement and changes on other psychometric domains (Calgary Depression

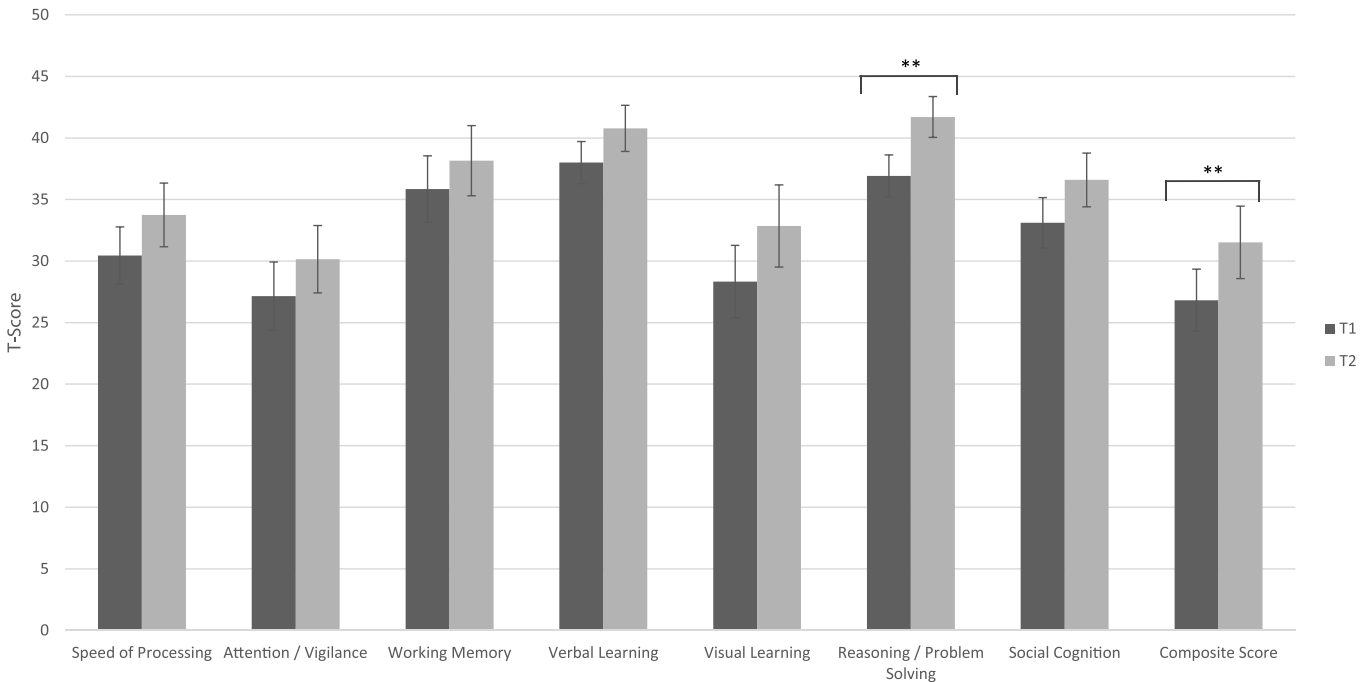


FIGURE 1. Neurocognitive performance. The MCCB domains and composite score are depicted before (T1) and after (T2) AGO treatment. Data are presented as means and standard error. Significance levels are marked with asterisks: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

Scale for Schizophrenia²⁰: $r = -0.178$, $P = 0.375$; Hamilton Depression Scale²¹: $r = 0.041$, $P = 0.838$; Positive and Negative Syndrome Scale²² positive subscale: $r = -0.05$, $P = 0.803$; Positive and Negative Syndrome Scale negative subscale: $r = 0.022$, $P = 0.915$ or psychosocial performance (Personal and Social Performance Scale²³: $r = 0.13$, $P = 0.527$).

DISCUSSION

Although spontaneous cognitive improvements cannot be ruled out for the lack of a control group and therefore cannot be attributed to AGO with absolute certainty, we found limited yet statistically significant improvements on the MCCB composite score as well as the domain of reasoning/problem solving. In a previous study, Bruno et al¹³ reported procognitive effects of AGO in a sample of schizophrenia patients. Although their observation period of 16 weeks was identical to ours, study cohorts differed in sample size, DOI, and antipsychotic comedication. Moreover, different test batteries were applied to assess cognitive performance. Despite these differences, cognitive improvements in our sample were comparable with the effects reported by Bruno et al,¹³ thus reproducing their findings in a more heterogeneous set of patients on a more comprehensive tool.

Preclinical evidence for a procognitive effect of AGO has been obtained in rodents when a group of AGO-treated rats performed significantly better in the Morris water maze task than those without AGO treatment.²⁴ These improvements have been linked to AGO-associated changes of hippocampal plasticity,²⁵ which is of pivotal importance for spatial navigation and may offer an explanation why the MCCB reasoning/problem solving task, consisting of mazes of increasing difficulty, improved in particular in our patient sample.

It has been shown repeatedly that cognition may also be modulated by psychotic positive and negative symptoms.²⁶ Moreover, cognitive deficits are known to be a key component of unipolar depression.²⁷ The improvements observed in our patient sample, however, were not correlated with other psychometric

measures, thus corroborating the hypothesis of cognitive impairment as a distinct symptom domain of schizophrenia.²⁸

Patients with a longer DOI achieved lower gains throughout the study compared with those with recent-onset schizophrenia. In line with previous data,^{29–31} the ability to modulate cognitive performance seems to decrease during the illness. Also, the trend towards better cognitive plasticity in patients without sleep disturbances fits previous data^{32,33} and needs to be replicated in independent samples.

The underlying therapeutic mechanism can be explained by the endohormone melatonin, which is responsible for the synchronization of circadian cycles. It has been shown that patients with schizophrenia have lower nighttime melatonin levels than healthy controls (summarized in Ref.³⁴). Agomelatine acts as an agonist at melatonergic MT₁/MT₂ receptors and therefore increases the central melatonergic tonus. Its additional antagonistic properties at 5-HT_{2c} receptors result in an increased release of prefrontal dopamine.¹²

Dysregulation within the dopaminergic neurotransmission has been identified as a major cause for cognitive dysfunction in schizophrenia.³⁵ In line with these findings, cariprazine, an agonist at central D₂ and D₃ receptors, was able to improve cognitive deficits in both rodents³⁶ and humans.³⁷ Exerting similar effects on a molecular level, AGO might therefore bear a relevant mechanism for the treatment of cognitive deficits in schizophrenia.

If AGO will become useful as a potential neurocognitive enhancer in schizophrenia, however, remains to be seen: although the improvements in our study sample were of statistical significance, they were not reflected in everyday functioning and were more profound in less clinically ill patients (ie, with higher IQ and no/mild sleep disturbances). Thus, further studies involving greater and less chronically ill patient samples as well as a placebo control group are warranted to further validate the relevance of AGO as an adjunctive treatment option in schizophrenia.

LIMITATIONS

There are several shortcomings to our proof-of-concept study, which is why caution must be applied in the interpretation

of the results. The small sample size, the short observation period, the lack of a control group, the single-armed open-prospective design, and the unblinded mode of neurocognitive ratings narrow the conclusions that can be drawn from our findings. Moreover, the study cohort was very heterogeneous and chronically ill, which is why the resulting data may not be representative. Sleep quality was measured by self-ratings only, whereas no polysomnography was applied to objectify the severity of sleep disturbances. Therefore, follow-up trials should be performed in larger less chronic patient samples involving a placebo group as well as a randomized, double-blinded design.

ACKNOWLEDGMENT

The authors wish to thank all study participants for their time and willingness to contribute to this study.

AUTHOR DISCLOSURE INFORMATION

S.En. has received travel expenses and consultant fees from Janssen-Cilag, Lundbeck, Otsuka Pharma, and Servier. A.L. has received travel expenses from Lundbeck and Roche. A.M.-L. has received consultant fees from AstraZeneca, Elsevier, F Hoffmann-La Roche, Gerson Lehrman Group, Lundbeck, Outcome Europe Sàrl, Outcome Sciences, Roche Pharma, Servier International, and Thieme Verlag and has received lectures including travel fees from Abbott, AstraZeneca, Aula Médica Congressos, BASF, Boehringer Ingelheim, Grupo Ferrer International, Janssen-Cilag, Lilly Deutschland, LVR Klinikum Düsseldorf, Otsuka Pharmaceuticals, and Servier Deutschland. M.Z. received scientific grants from the German Research Foundation and Servier; speaker and travel grants were provided from Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals, Otsuka, Servier, Lundbeck, Roche, Ferrer, and Trommsdorff. H.S.J., A.B., U.N., H.B., J.T., and S.Ei. report no conflicts of interest.

This study was funded by Servier Pharmaceuticals, the manufacturer of AGO. Although Servier sponsored technical equipment and study personnel, the company had no influence on study procedures or data analysis.

REFERENCES

1. Keefe RS, Fenton WS. How should DSM-V criteria for schizophrenia include cognitive impairment? *Schizophr Bull.* 2007;33: 912–920.
2. Cuesta M, García de Jalón E, Campos M, et al. Duration of untreated negative and positive symptoms of psychosis and cognitive impairment in first episode psychosis. *Schizophr Res.* 2012;141: 222–227.
3. Seidman LJ, Shapiro DI, Stone WS, et al. Association of neurocognition with transition to psychosis: baseline functioning in the second phase of the north American prodrome longitudinal study. *JAMA Psychiatry.* 2016;73: 1239–1248.
4. Green MF. Impact of cognitive and social cognitive impairment on functional outcomes in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2016;77(suppl 2):8–11.
5. Zink M, Englisch S, Meyer-Lindenberg A. Polypharmacy in schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry.* 2010;23:103–111.
6. Helfer B, Samara M, Huhn M, et al. Efficacy and safety of antidepressants added to antipsychotics for schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry.* 2016;173:876–886.
7. Vernon JA, Grudnikoff E, Seidman AJ, et al. Antidepressants for cognitive impairment in schizophrenia — a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res.* 2014;159:385–394.
8. Buchanan R, Freedman R, Javitt D, et al. Recent advances in the development of novel pharmacological agents for the treatment of cognitive impairments in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2007;33:1120–1130.

9. Schilling C, Schlipf M, Spietzack S, et al. Fast sleep spindle reduction in schizophrenia and healthy first-degree relatives: association with impaired cognitive function and potential intermediate phenotype. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2017;267: 213–224.
10. Racagni G, Riva M, Molteni R, et al. Mode of action of agomelatine: synergy between melatonergic and 5-HT2C receptors. *World J Biol Psychiatry.* 2011;12:574–587.
11. Gorwood P. Restoring circadian rhythms: a new way to successfully manage depression. *J Psychopharmacol.* 2010;24:15–19.
12. Owen RT. Agomelatine: a novel pharmacological approach to treating depression: a novel pharmacological approach to treating depression. *Drugs Today (Barc).* 2009;45:599–608.
13. Bruno A, Zoccali RA, Abenavoli E, et al. Augmentation of clozapine with agomelatine in partial-responder schizophrenia: a 16-week, open-label, uncontrolled pilot study. *J Clin Psychopharmacol.* 2014;34: 491–494.
14. Englisch S, Jung HS, Lewien A, et al. Agomelatine for the treatment of major depressive episodes in schizophrenia-spectrum disorders: an open-prospective proof-of-concept study. *J Clin Psychopharmacol.* 2016; 36:597–607.
15. Nuechterlein KH, Green MF, Kern RS, et al. The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 1: test selection, reliability, and validity. *Am J Psychiatry.* 2008;165:203–213.
16. Kern RS, Nuechterlein KH, Green MF, et al. The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 2: co-norming and standardization. *Am J Psychiatry.* 2008;165:214–220.
17. Blaha L, Pater W. Stability and reliability of a brief-intelligence test (MWT-b) to long-stay psychiatric patients (author's transl). *Nervenarzt.* 1979;50:196–198.
18. Raven J. The Raven's progressive matrices: change and stability over culture and time. *Cogn Psychol.* 2000;41:1–48.
19. Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* 1989;28:193–213.
20. Addington D, Addington J, Schissel B. A depression rating scale for schizophrenics. *Schizophr Res.* 1990;3:247–251.
21. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1960;23:56–62.
22. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1987;13:261–276.
23. Morosini PL, Magliano L, Brambilla L, et al. Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM-IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) to assess routine social functioning. *Acta Psychiatr Scand.* 2000;101:323–329.
24. Demir Özkay Ü, Söztutar E, Can ÖD, et al. Effects of long-term agomelatine treatment on the cognitive performance and hippocampal plasticity of adult rats. *Behav Pharmacol.* 2015;26:469–480.
25. Yucel A, Yucel N, Ozkanlar S, et al. Effect of agomelatine on adult hippocampus apoptosis and neurogenesis using the stress model of rats. *Acta Histochem.* 2016;118:299–304.
26. Hartmann-Riemer M, Hager O, Kirschner M, et al. The association of neurocognitive impairment with diminished expression and apathy in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2015;169:427–432.
27. Mattingly G, Anderson RH, Mattingly SG, et al. The impact of cognitive challenges in major depression: the role of the primary care physician. *Postgrad Med.* 2016;128:665–671.
28. Marder SR, Galderisi S. The current conceptualization of negative symptoms in schizophrenia. *World Psychiatry.* 2017;16:14–24.
29. Kao YC, Liu YP. Effects of age of onset on clinical characteristics in schizophrenia spectrum disorders. *BMC Psychiatry.* 2010;10:63.

30. Chan WY, Chia MY, Yang GL, et al. Duration of illness, regional brain morphology and neurocognitive correlates in schizophrenia. *Ann Acad Med Singapore*. 2009;38:388–8.
31. Wang MY, Ho NF, Sum MY, et al. Impact of duration of untreated psychosis and premorbid intelligence on cognitive functioning in patients with first-episode schizophrenia. *Schizophr Res*. 2016;175:97–102.
32. Göder R, Graf A, Ballhausen F, et al. Impairment of sleep-related memory consolidation in schizophrenia: relevance of sleep spindles? *Sleep Med*. 2015;16:564–569.
33. Noort MV, Struys E, Perriard B, et al. Schizophrenia and depression: the relation between sleep quality and working memory. *Asian J Psychiatr*. 2016;24:73–87.
34. Morera-Fumero AL, Abreu-Gonzalez P. Role of melatonin in schizophrenia. *Int J Mol Sci*. 2013;14:9037–9050.
35. Canavier CC, Evans RC, Oster AM, et al. Implications of cellular models of dopamine neurons for disease. *J Neurophysiol*. 2016;116:2815–2830.
36. Zimnisky R, Chang G, Gyertyán I, et al. Cariprazine, a dopamine D(3)-receptor-preferring partial agonist, blocks phencyclidine-induced impairments of working memory, attention set-shifting, and recognition memory in the mouse. *Psychopharmacology (Berl)*. 2013;226:91–100.
37. Barnes SA, Young JW, Markou A, et al. The effects of cariprazine and aripiprazole on PCP-induced deficits on attention assessed in the 5-choice serial reaction time task. *Psychopharmacology (Berl)*. 2018; 235:1403–1414.

6. Abkürzungsverzeichnis

5-HT_{2c} – Serotoninrezeptor, Subtyp 2c

AD – Antidepressiva

AGO – Agomelatin

AMS – Amisulprid

ANOVA – Varianzanalyse

AP – Antipsychotika

AWMF – Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.

BMI – Body Mass Index

BUP – Bupropion

Ca²⁺ – Calcium

CBD – Cannabidiol

CDSS – Calgary Depression Scale for Schizophrenia

CGI-I – Clinical Global Impression, subscale for the improvement of symptoms

CGI-S – Clinical Global Impression, subscale for the severity of symptoms

CLZ – Clozapin

CSSRS – Columbia Suicide Severity Rating Scale

CYP – Cytochrom-P-450 System

D₂/D₃ – Dopamintransporter Typ 2 / Typ 3

DAAO – D-Aminosäureoxidas

DGPPN – Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde

DOI – Krankheitsdauer („duration of illness“)

DUP – Dauer der unbehandelten Psychose („duration of untreated psychosis“)

EEG – Elektroenzephalographie

EKG – Elektrokardiogramm

FDA – Food and Drug Administration

GABA – γ -Amino-Buttersäure

GWAS – Genomweite Assoziationsstudie

HAMA – Hamilton Anxiety Rating Scale

HAMD_{17/21} – Hamilton Depressions-Skala (17 bzw. 21 Items)

ICD-10 – International Classification of Diseases, 10th Revision

ICD-11 – International Classification of Diseases, 11th Revision

ICH-GCP – International Council for Harmonization of Good Clinical Practice

IIT – Investigator Initiated Trial

IR – Immediate Release

IQ – Intelligenzquotient

IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

ITT – intention to treat

KKP – Klinischer Konsenspunkt

LOCF – last observation carried forward

MCCB – MATRICS Consensus Cognitive Battery

MT₁ / MT₂ – Melatonin-Rezeptoren, Subtypen 1 und 2

MWT-B – Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest, Version B

n – Anzahl

NMDA – N-methyl-D-aspartat

PANSS – Positive and Negative Syndrome Scale

PANSS_{GP} – Positive and Negative Syndrome Scale, Globale Psychopathologie

PANSS_{neg} – Positive and Negative Syndrome Scale, Subskala für Negativsymptome

PANSS_{pos} – Positive and Negative Syndrome Scale, Subskala für Positivsymptome

PGB – Pregabalin

PSP – Personal and Social Performance Scale

PSQI – Pittsburgh Sleep Quality Index

QTP – Quetiapin

RCT – randomisierte kontrollierte Studie

SAE – Serious Adverse Event (schwerwiegende Nebenwirkung)

SANS – Scale for the Assessment of Negative Symptoms

SNRI – Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer

SPM – Standard Progressive Matrices

SPSS – Statistical Package for Social Studies

SR – Sustained Release

SSRI – selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

TAAR1 –Trace Amine-Associated Receptor 1

THC – Δ 9-tetrahydrocannabinol

USA – Vereinigte Staaten von Amerika

WFSBP – World Federation of Societies of Biological Psychiatry

WHO – Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)

XL – Extended Release

7. Literaturverzeichnis

1. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018;392:1789-1858.
2. Moura BM, van Rooijen G, Schirmbeck F, et al. A Network of Psychopathological, Cognitive, and Motor Symptoms in Schizophrenia Spectrum Disorders. *Schizophr Bull* 2021.
3. Charlson FJ, Ferrari AJ, Santomauro DF, et al. Global Epidemiology and Burden of Schizophrenia: Findings From the Global Burden of Disease Study 2016. *Schizophr Bull* 2018;44:1195-1203.
4. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017;390:1211-1259.
5. World Health Organization (WHO). The World Health Report 2001. Mental Health: New Understanding, New Hope. https://www.who.int/whr/2001/en/whr01_en.pdf 2001.
6. Frey S. The economic burden of schizophrenia in Germany: a population-based retrospective cohort study using genetic matching. *Eur Psychiatry* 2014;29:479-89.
7. Sher L, Kahn RS. Suicide in Schizophrenia: An Educational Overview. *Medicina (Kaunas, Lithuania)* 2019;55.
8. Informationssystem der Gesundheitsberichterstattung des Bundes. https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_olap_tables.prc_set_hierlevel?p_uid=gast&p_aid=72706723&p_sprache=D&p_hel p=2&p_indnr=6&p_ansnr=61356913&p_version=2&p_dim=D.946&p_dw=14507&p_direction=drill. 2020.
9. Murray RM, Mondelli V, Stilo SA, et al. The influence of risk factors on the onset and outcome of psychosis: What we learned from the GAP study. *Schizophr Res* 2020;225:63-68.
10. Ashton A, Jagannath A. Disrupted Sleep and Circadian Rhythms in Schizophrenia and Their Interaction With Dopamine Signaling. *Frontiers in neuroscience* 2020;14:636.
11. Sekar A, Bialas AR, de Rivera H, et al. Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. *Nature* 2016;530:177-83.
12. Comer AL, Carrier M, Tremblay MÈ, et al. The Inflamed Brain in Schizophrenia: The Convergence of Genetic and Environmental Risk Factors That Lead to Uncontrolled Neuroinflammation. *Frontiers in cellular neuroscience* 2020;14:274.
13. Maes M, Vojdani A, Sirivichayakul S, et al. Inflammatory and Oxidative Pathways Are New Drug Targets in Multiple Episode Schizophrenia and Leaky Gut, Klebsiella pneumoniae, and C1q Immune Complexes Are Additional Drug Targets in First Episode Schizophrenia. *Molecular neurobiology* 2021.
14. Hollander JA, Cory-Slechta DA, Jacka FN, et al. Beyond the looking glass: recent advances in understanding the impact of environmental exposures on neuropsychiatric disease. *Neuropsychopharmacology* 2020;45:1086-1096.
15. Dean B, Copolov D, Scarr E. Understanding the pathophysiology of schizophrenia: Contributions from the Melbourne Psychiatric Brain Bank. *Schizophr Res* 2016;177:108-114.
16. Dean B, Scarr E, Bradbury R, et al. Decreased hippocampal (CA3) NMDA receptors in schizophrenia. *Synapse*. 1999:67-9.
17. Stepniak B, Papiol S, Hammer C, et al. Accumulated environmental risk determining age at schizophrenia onset: a deep phenotyping-based study. *Lancet Psychiatry* 2014;1:444-53.
18. Mas S, Boloc D, Rodríguez N, et al. Examining Gene-Environment Interactions Using Aggregate Scores in a First-Episode Psychosis Cohort. *Schizophr Bull* 2020;46:1019-1025.
19. Legge SE, Santoro ML, Periyasamy S, et al. Genetic architecture of schizophrenia: a review of major advancements. *Psychol Med* 2021;epub:1-10.
20. Andreasen NC, Arndt S, Alliger R, et al. Symptoms of schizophrenia. Methods, meanings, and mechanisms. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:341-51.
21. Andreasen NC, Nopoulos P, Schultz S, et al. Positive and negative symptoms of schizophrenia: past, present, and future. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1994;384:51-9.

22. Kay SR, Opler LA. The positive-negative dimension in schizophrenia: its validity and significance. *Psychiatric developments* 1987;5:79-103.
23. Li W, Yang Y, Hong L, et al. Prevalence of aggression in patients with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Asian journal of psychiatry* 2020;47:101846.
24. Foussias G, Agid O, Fervaha G, et al. Negative symptoms of schizophrenia: clinical features, relevance to real world functioning and specificity versus other CNS disorders. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014;24:693-709.
25. Bucci P, Mucci A, van Rossum IW, et al. Persistent negative symptoms in recent-onset psychosis: Relationship to treatment response and psychosocial functioning. *Eur Neuropsychopharmacol* 2020;34:76-86.
26. Taylor JH, Calkins ME, Gur RE. Markers of Psychosis Risk in the General Population. *Biol Psychiatry* 2020;88:337-348.
27. Keefe RS, Fenton WS. How should DSM-V criteria for schizophrenia include cognitive impairment? *Schizophr Bull* 2007;33:912-20.
28. Mesholam-Gately RI, Giuliano AJ, Goff KP, et al. Neurocognition in first-episode schizophrenia: a meta-analytic review. *Neuropsychology*. 2009;3:15-336.
29. Forbes NF, Carrick LA, McIntosh AM, et al. Working memory in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychol Med* 2009;39:889-905.
30. Barch DM, Braver TS, Carter CS, et al. CNTRICS final task selection: executive control. *Schizophr Bull* 2009;35:115-35.
31. Edwards BG, Barch DM, Braver TS. Improving prefrontal cortex function in schizophrenia through focused training of cognitive control. *Frontiers in human neuroscience* 2010;4:32.
32. Lesh TA, Niendam TA, Minzenberg MJ, et al. Cognitive control deficits in schizophrenia: mechanisms and meaning. *Neuropsychopharmacology* 2011;36:316-38.
33. MJ Cuesta, E García de Jalón, MS Campos, et al. Duration of untreated negative and positive symptoms of psychosis and cognitive impairment in first episode psychosis. *Schizophr Res* 2012;141:222-227.
34. Seidman LJ, Shapiro DI, Stone WS, et al. Association of Neurocognition With Transition to Psychosis: Baseline Functioning in the Second Phase of the North American Prodrome Longitudinal Study. *JAMA psychiatry* 2016;73:1239-1248.
35. Meyer EC, Carrión RE, Cornblatt BA, et al. The relationship of neurocognition and negative symptoms to social and role functioning over time in individuals at clinical high risk in the first phase of the North American Prodrome Longitudinal Study. *Schizophr Bull* 2014;40:1452-61.
36. Green MF. Impact of cognitive and social cognitive impairment on functional outcomes in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2016;77 Suppl 2:8-11.
37. An der Heiden W, Könecke R, Maurer K, et al. Depression in the long-term course of schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005;255:174-184.
38. Phahladira L, Asmal L, Lückhoff HK, et al. The course and concomitants of depression in first-episode schizophrenia spectrum disorders: A 24-month longitudinal study. *Psychiatry Res* 2021;298:113767.
39. Li W, Yang Y, An FR, et al. Prevalence of comorbid depression in schizophrenia: A meta-analysis of observational studies. *J Affect Disord* 2020;273:524-531.
40. DeRosse P, Nitzburg GC, Blair M, et al. Dimensional symptom severity and global cognitive function predict subjective quality of life in patients with schizophrenia and healthy adults. *Schizophr Res* 2018;195:385-390.
41. Hor K, Taylor M. Suicide and schizophrenia: a systematic review of rates and risk factors. *J Psychopharmacol* 2010;24 (4 Suppl):81-90.
42. Sönmez N, Rössberg JI, Evensen J, et al. Depressive Symptoms in First-Episode Psychosis: A 10-year Follow-Up Study Early intervention in psychiatry 2016;10:227-33.
43. AWMF S3-Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie: Schizophrenie. *Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN)*. 2006.
44. AWMF. S3-Leitlinie Schizophrenie. AWMF-Register Nr 038-009 2018.

45. Howes OD, McCutcheon R, Agid O, et al. Treatment-Resistant Schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group Consensus Guidelines on Diagnosis and Terminology. *Am J Psychiatry* 2017;174:216-229.
46. Samara MT, Nikolakopoulou A, Salanti G, et al. How Many Patients With Schizophrenia Do Not Respond to Antipsychotic Drugs in the Short Term? An Analysis Based on Individual Patient Data From Randomized Controlled Trials. *Schizophr Bull* 2019;45:639-646.
47. Hegarty JD, Baldessarini RJ, Tohen M, et al. One hundred years of schizophrenia: a meta-analysis of the outcome literature. *Am J Psychiatry* 1994;151:1409-16.
48. Helgason L. Twenty years' follow-up of first psychiatric presentation for schizophrenia: what could have been prevented? *Acta Psychiatr Scand* 1990;81:231-5.
49. Kennedy JL, Altar CA, Taylor DL, et al. The social and economic burden of treatment-resistant schizophrenia: a systematic literature review. *Int Clin Psychopharmacol*. 2014:63-76.
50. American Psychiatric Association APA. APA Practice Guideline for the Treatment of Patient with Schizophrenia. 2004;2nd Edition.
51. World Federation of Societies of Biological Psychiatry WFSBP. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry* 2013;14:2-44.
52. Myles N, Myles H, Clark SR, et al. Use of granulocyte-colony stimulating factor to prevent recurrent clozapine-induced neutropenia on drug rechallenge: A systematic review of the literature and clinical recommendations. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry* 2017;51:980-989.
53. Farooq S, Choudry A, Cohen D, et al. Barriers to using clozapine in treatment-resistant schizophrenia: systematic review. *BJPsych bulletin* 2019;43:8-16.
54. Daod E, Krivoy A, Shova G, et al. Psychiatrists' attitude towards the use of clozapine in the treatment of refractory schizophrenia: A nationwide survey. *Psychiatry Res* 2019;275:155-161.
55. Singh B, Hughes AJ, Roerig JL. Comfort Level and Barriers to the Appropriate Use of Clozapine: a Preliminary Survey of US Psychiatric Residents. *Academic psychiatry : the journal of the American Association of Directors of Psychiatric Residency Training and the Association for Academic Psychiatry* 2020;44:53-58.
56. Temmingh H, Stein DJ. Anxiety in Patients with Schizophrenia: Epidemiology and Management. *CNS Drugs* 2015;29:819-32.
57. Podesa DM, Sabau AI, Wild KJ Comorbid Anxiety in Schizophrenia and Schizoaffective Disorder. In: F D ed. *A Fresh Look at Anxiety Disorders*. London: Intech Open, 2015:131-144.
58. Howells FM, Kingdon DG, Baldwin DS. Current and potential pharmacological and psychosocial interventions for anxiety symptoms and disorders in patients with schizophrenia: structured review. *Hum Psychopharmacol* 2017;32.
59. Muscatello MRA, Bruno A, De Fazio P, et al. Augmentation Strategies in Partial Responder and/or Treatment-Resistant Schizophrenia Patients Treated With Clozapine Expert Opin Pharmacother 2014;15:2329-45.
60. Remington G, Saha A, Chong SA, et al. Augmentation Strategies in Clozapine-Resistant Schizophrenia. *CNS Drugs* 2015;19:843-72.
61. Guina J, Merrill B. Benzodiazepines I: Upping the Care on Downers: The Evidence of Risks, Benefits and Alternatives. *Journal of clinical medicine* 2018;7.
62. Shinfuku M, Uchida H, Tsutsumi C, et al. How psychotropic polypharmacy in schizophrenia begins: a longitudinal perspective. *Pharmacopsychiatry* 2012;45:133-7.
63. Längle G, Steinert T, Weiser P, et al. Effects of polypharmacy on outcome in patients with schizophrenia in routine psychiatric treatment. *Acta Psychiatr Scand* 2012;125:372-81.
64. Savić B, Jerotić S, Ristić I, et al. Long-Term Benzodiazepine Prescription During Maintenance Therapy of Individuals With Psychosis Spectrum Disorders-Associations With Cognition and Global Functioning. *Clin Neuropharmacol* 2021.

65. Stimmel GL. Benzodiazepines in schizophrenia. *Pharmacotherapy* 1996;16:148S-151S; discussion 166S-168S.
66. Kalman D, Morissette SB, George TP. Co-morbidity of smoking in patients with psychiatric and substance use disorders. *The American journal on addictions* 2005;14:106-23.
67. Oliveira P, Ribeiro J, Donato H, et al. Smoking and antidepressants pharmacokinetics: a systematic review. *Annals of general psychiatry* 2017;16:17.
68. Pelkonen O, Turpeinen M, Hakkola J, et al. Inhibition and induction of human cytochrome P450 enzymes: current status. *Archives of toxicology* 2008;82:667-715.
69. Zhou SF, Wang B, Yang LP, et al. Structure, function, regulation and polymorphism and the clinical significance of human cytochrome P450 1A2. *Drug metabolism reviews* 2010;42:268-354.
70. Zevin S, Benowitz NL. Drug interactions with tobacco smoking. An update. *Clinical pharmacokinetics* 1999;36:425-38.
71. Hukkanen J, Jacob P 3rd, Peng M, et al. Effect of nicotine on cytochrome P450 1A2 activity. *Br J Clin Pharmacol* 2011;72:836-8.
72. Lundmark J, Reis M, Bengtsson F. Serum concentrations of fluoxetine in the clinical treatment setting. *Ther Drug Monit* 2001;23:139-47.
73. Lundmark J, Reis M, Bengtsson F. Therapeutic drug monitoring of sertraline: variability factors as displayed in a clinical setting. *Ther Drug Monit* 2000;22:446-54.
74. Unterecker S, Hiemke C, Greiner C, et al. The effect of age, sex, smoking and co-medication on serum levels of venlafaxine and O-desmethylvenlafaxine under naturalistic conditions. *Pharmacopsychiatry* 2012;45:229-35.
75. Fric M, Pfuhlmann B, Laux G, et al. The influence of smoking on the serum level of duloxetine. *Pharmacopsychiatry* 2008;41:151-5.
76. Jaquenoud Sirot E, Harenberg S, Vandell P, et al. Multicenter study on the clinical effectiveness, pharmacokinetics, and pharmacogenetics of mirtazapine in depression. *J Clin Psychopharmacol* 2012;32:622-9.
77. Hsyu PH, Singh A, Giargiari TD, et al. Pharmacokinetics of bupropion and its metabolites in cigarette smokers versus nonsmokers. *Journal of clinical pharmacology* 1997;37:737-43.
78. Tsuda Y, Saruwatari J, Yasui-Furukori N. Meta-analysis: the effects of smoking on the disposition of two commonly used antipsychotic agents, olanzapine and clozapine. *BMJ open* 2014;4:e004216.
79. Galderisi S, Rossi A, Rocca P, et al. The influence of illness-related variables, personal resources and context-related factors on real-life functioning of people with schizophrenia. *World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association (WPA)* 2014;13:275-87.
80. Vinogradov S, Fisher M, Warm H, et al. The cognitive cost of anticholinergic burden: decreased response to cognitive training in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2009;166:1055-1062.
81. Keefe RS, Bilder RM, Davis SM, et al. Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE Trial. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:633-47.
82. Davidson M, Galderisi S, Weiser M, et al. Cognitive effects of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: a randomized, open-label clinical trial (EUFEST). *Am J Psychiatry* 2009;166:675-82.
83. Woodward ND, Purdon SE, Meltzer HY, et al. A meta-analysis of cognitive change with haloperidol in clinical trials of atypical antipsychotics: dose effects and comparison to practice effects. *Schizophr Res* 2007;89:211-24.
84. Woodward ND, Purdon SE, Meltzer HY, et al. A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine, and risperidone in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2005;8:457-72.
85. Keefe RS, Silva SG, Perkins DO, et al. The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 1999;25:201-22.
86. Mishara AL, Goldberg TE. A meta-analysis and critical review of the effects of conventional neuroleptic treatment on cognition in schizophrenia: opening a closed book. *Biol Psychiatry* 2004;55:1013-22.
87. Singh J, Kour K, Jayaram MB. Acetylcholinesterase inhibitors for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;1:Cd007967.

88. Solmi M, Fornaro M, Toyoshima K, et al. Systematic review and exploratory meta-analysis of the efficacy, safety, and biological effects of psychostimulants and atomoxetine in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *CNS Spectr* 2019;24:479-495.
89. Ortiz-Orendain J, Covarrubias-Castillo SA, Vazquez-Alvarez AO, et al. Modafinil for people with schizophrenia or related disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;12:Cd008661.
90. Helfer B, Samara MT, Huhn M, et al. Efficacy and Safety of Antidepressants Added to Antipsychotics for Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Psychiatry* 2016;173:876-886.
91. JA Vernon, E Grudnikoff, AJ Seidman, et al. Antidepressants for cognitive impairment in schizophrenia — A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*. 2014:385-394.
92. World Medical Association (WMA). WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research involving Human Subjects. <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/> 2013.
93. Gunasekara NS, Spencer CM. Quetiapine : A Review of its Use in Schizophrenia. *CNS Drugs* 1998;9:325-40.
94. Rosenzweig P, Canal M, Patat A, et al. A review of the pharmacokinetics, tolerability and pharmacodynamics of amisulpride in healthy volunteers. *Hum Psychopharmacol* 2002;17:1-13.
95. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987;13:261-276.
96. Addington D, Addington J, Schissel B. A depression rating scale for schizophrenics. *Schizophr Res* 1990;3:247-51.
97. Simpson GM, Angus JW A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1970:11-9.
98. Ohlsen RI, Williamson R, Yusufi B, et al. Interrater reliability of the Antipsychotic Non-Neurological Side-Effects Rating Scale measured in patients treated with clozapine. *J Psychopharmacol* 2008;22:323-329.
99. S. Englisch, F. Enning, M. Grosshans, et al. Quetiapine combined with amisulpride in schizophrenic patients with insufficient responses to quetiapine monotherapy. *Clin Neuropharmacol* 2010a;33:227-9.
100. Shen WW. The metabolism of atypical antipsychotic drugs: an update. *Annals of clinical psychiatry : official journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists* 1999;11:145-58.
101. Shiloh R, Zemishlany Z, Aizenberg D, et al. Sulpiride augmentation in people with schizophrenia partially responsive to clozapine. A double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 1997;171:569-73.
102. Assion HJ, Reinbold H, Lemanski S, et al. Amisulpride augmentation in patients with schizophrenia partially responsive or unresponsive to clozapine. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pharmacopsychiatry* 2008;41:24-8.
103. Zink M, Kuwilsky A, Krumm B, et al. Efficacy and tolerability of ziprasidone versus risperidone as augmentation in patients partially responsive to clozapine: a randomised controlled clinical trial. *J Psychopharmacol* 2009;23:305-314.
104. Pillinger T, McCutcheon RA, Vano L, et al. Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2020;7:64-77.
105. Carli M, Kolachalam S, Longoni B, et al. Atypical Antipsychotics and Metabolic Syndrome: From Molecular Mechanisms to Clinical Differences. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)* 2021;14:238-263.
106. European Medicines Agency. Scientific Discussion. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion_-_Variation/human/000546/WC500046606.pdf 2006.
107. U.S. Food and Drug Administration. Approval Letter. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2005/021724s000_Approv.pdf 2005.

108. U.S. Food and Drug Administration. Living with fibromyalgia, drugs approved to manage pain (Update 2014). <https://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm107802.htm#approved> 2014.
109. Wensel TM, Powe KW, Cates ME. Pregabalin for the treatment of generalized anxiety disorder. *Ann Pharmacother* 2012;46:424-9.
110. European Medicines Agency. Summary of Opinion. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/003880/WC500161976.pdf 2014.
111. Pande AC, Feltner DE, Jefferson JW, et al. Efficacy of the novel anxiolytic pregabalin in social anxiety disorder: a placebo-controlled, multicenter study. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:141-9.
112. Feltner DE, Liu-Dumaw M, Schweizer E, et al. Efficacy of pregabalin in generalized social anxiety disorder: results of a double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study. *Int Clin Psychopharmacol* 2011;26:213-20.
113. Baniyasi M, Hosseini G, Fayyazi Bordbar MR, et al. Effect of pregabalin augmentation in treatment of patients with combat-related chronic posttraumatic stress disorder: a randomized controlled trial. *J Psychiatr Pract* 2014;20:419-27.
114. Schönfeldt-Lecuona C, Wolf RC, Osterfeld ND, et al. Pregabalin in the treatment of schizophrenic anxiety. *Pharmacopsychiatry*. 2009;124-5.
115. S. Englisch, A. Esser, F. Enning, et al. Augmentation with pregabalin in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2010b;30:437-40.
116. Andreasen NC. The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS): conceptual and theoretical foundations. *Br J Psychiatry Suppl* 1989;7:49-58.
117. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 1959;32:50-5.
118. Hamilton M. Diagnosis and rating of anxiety. *Br J Psychiatry, Spec Pub* 1969;3:76-9.
119. Li Z, Taylor CP, Weber M, et al. Pregabalin is a potent and selective ligand for $\alpha(2)\delta-1$ and $\alpha(2)\delta-2$ calcium channel subunits. *European journal of pharmacology* 2011;667:80-90.
120. Frampton JE. Pregabalin: a review of its use in adults with generalized anxiety disorder. *CNS Drugs* 2014;28:835-54.
121. Micó JA, Prieto R. Elucidating the mechanism of action of pregabalin: $\alpha(2)\delta$ as a therapeutic target in anxiety. *CNS Drugs* 2012;26:637-48.
122. Lindsley CW, Shipe WD, Wolkenberg SE, et al. Progress towards validating the NMDA receptor hypofunction hypothesis of schizophrenia. *Current topics in medicinal chemistry* 2006;6:771-85.
123. Nunes EA, Canever L, Oliveira LD, et al. Effects of pregabalin on behavioral alterations induced by ketamine in rats. *Revista brasileira de psiquiatria (Sao Paulo, Brazil : 1999)* 2012;34:329-33.
124. Hägg S, Jönsson AK, Ahlner J. Current Evidence on Abuse and Misuse of Gabapentinoids. *Drug Saf* 2020;43:1235-1254.
125. Evoy KE, Sadrameli S, Contreras J, et al. Abuse and Misuse of Pregabalin and Gabapentin: A Systematic Review Update. *Drugs* 2021;81:125-156.
126. Fond G, Berna F, Boyer L, et al. Benzodiazepine long-term administration is associated with impaired attention/working memory in schizophrenia: results from the national multicentre FACE-SZ data set. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2018;268:17-26.
127. Liu L, Jian P, Zhou Y, et al. Is the Long-Term Use of Benzodiazepines Associated With Worse Cognition Performance in Highly Educated Older Adults? *Frontiers in psychiatry* 2020;11:595623.
128. Kasper S, Iglesias-García C, Schweizer E, et al. Pregabalin long-term treatment and assessment of discontinuation in patients with generalized anxiety disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014;17:685-95.
129. Baandrup L, Ebdrup BH, Rasmussen JØ, et al. Pharmacological interventions for benzodiazepine discontinuation in chronic benzodiazepine users. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;3:Cd011481.
130. Ikeda H, Yonemochi N, Ardianto C, et al. Pregabalin increases food intake through dopaminergic systems in the hypothalamus. *Brain Res* 2018;1701:219-226.
131. Rognoni C, Bertolani A, Jommi C. Second-Generation Antipsychotic Drugs for Patients with Schizophrenia: Systematic Literature Review and Meta-analysis of Metabolic and Cardiovascular Side Effects. *Clin Drug Investig* 2021.

132. Besag FM, Berry D. Interactions between antiepileptic and antipsychotic drugs. *Drug Saf* 2006;29:95-118.
133. S. Englisch, B. Alm, A. Meyer-Lindenberg, et al. Pregabalin-associated increase of clozapine serum levels. *J Clin Psychopharmacol* 2012;32:127.
134. Gahr M, Schmid MM, Schönfeldt-Lecuona C. Pregabalin-associated elevation of clozapine serum levels. *Pharmacopsychiatry* 2012;45:297-9.
135. Schjerning O, Lykkegaard S, Damkier P, et al. Possible drug-drug interaction between pregabalin and clozapine in patients with schizophrenia: clinical perspectives. *Pharmacopsychiatry* 2015;48:15-8.
136. Stahl SM, Pradko JF, Haight BR, et al. A review of the neuropharmacology of bupropion, a dual norepinephrine and dopamine reuptake inhibitor. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2004;6:159-166.
137. Slemmer JE, Martin BR, Damaj MI. Bupropion is a nicotinic antagonist. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;295:321-327.
138. Thase ME, Clayton AH, Haight BR, et al. A double-blind comparison between bupropion XL and venlafaxine XR: sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:482-488.
139. Tsoi DT, Porwal M, Webster AC. Interventions for smoking cessation and reduction in individuals with schizophrenia. *The Cochrane Library* 2011;16:CD007253.
140. Tsoi DT, Porwal M, Webster AC. Efficacy and safety of bupropion for smoking cessation and reduction in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2010;196:346-353.
141. Snyder SH. The dopamine hypothesis of schizophrenia: focus on the dopamine receptor. *Am J Psychiatry* 1976;133:197-202.
142. Keks N, Hope J, Schwartz D, et al. Comparative Tolerability of Dopamine D2/3 Receptor Partial Agonists for Schizophrenia. *CNS Drugs* 2020;34:473-507.
143. Howes OD, Kambitz J, Kim E, et al. The nature of dopamine dysfunction in schizophrenia and what this means for treatment. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:776-786.
144. Davis KL, Kahn RS, Ko G, et al. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry* 1991;148:1474-1486.
145. Kapur S. Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003;160:13-23.
146. Nieoullon A. Dopamine and the regulation of cognition and attention. *Prog Neurobiol* 2006;67:53-83.
147. Barch DM, Dowd EC. Goal representations and motivational drive in schizophrenia: the role of prefrontal-striatal interactions. *Schizophr Bull* 2010;36:919-934.
148. Ziauddeen H, Murray GK. The relevance of reward pathways for schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry* 2010;23:91-96.
149. Fligel SB, Clark JJ, Robinson TE, et al. A selective role for dopamine in stimulus-reward learning. *Nature* 2011;469:53-57.
150. Becker RE, Dufresne RL. Perceptual changes with bupropion, a novel antidepressant. *Am J Psychiatry* 1982;139:1200-1201.
151. Englisch S, Inta D, Eßer A, et al. Bupropion for depression in schizophrenia. *Clin Neuropharm* 2010c;33:257-259.
152. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56-62.
153. Fava M, Rush AJ, Thase ME, et al. 15 years of clinical experience with bupropion HCl: from bupropion to bupropion SR to bupropion XL. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2005;7:106-113.
154. Golden RN, James SP, Sherer MA, et al. Psychoses associated with bupropion treatment. *Am J Psychiatry* 1985;142:1459-1462.
155. Ames D, Wirshing WC, Szuba MP. Organic mental disorders associated with bupropion in three patients. *J Clin Psychiatry* 1992;53:53-55.
156. Jackson CW, Head LA, Kellner CH. Catatonia associated with bupropion treatment. *J Clin Psychiatry* 1992;53:210.
157. Howard WT, Warnock JK. Bupropion-induced psychosis. *Am J Psychiatry* 1999;156:2017-2018.
158. Evins AE, Tisdale T. Bupropion and smoking cessation. *Am J Psychiatry* 1999;156:798-799.

159. Evins AE, Mays VK, Rigotti NA, et al. A pilot trial of bupropion added to cognitive behavioral therapy for smoking cessation in schizophrenia. *Nicotine Tob Res* 2001;3:397-403.
160. George TP, Vessicchio JC, Termine A, et al. A placebo controlled trial of bupropion for smoking cessation in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2002;52:53-61.
161. Saxon AJ, Baer JS, Davis TM, et al. Smoking cessation treatment among dually diagnosed individuals: preliminary evaluation of different pharmacotherapies. *Nicotine Tob Res* 2003;5:589-596.
162. Evins AE, Cather C, Rigotti NA, et al. Two-year follow-up of a smoking cessation trial in patients with schizophrenia: increased rates of smoking cessation and reduction. *J Clin Psychiatry* 2004;65:307-311.
163. Evins AE, Deckersbach T, Cather C, et al. Independent effects of tobacco abstinence and bupropion on cognitive function in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2005;66:1184-1190.
164. Evins AE, Cather C, Deckersbach T, et al. A double-blind placebo-controlled trial of bupropion sustained-release for smoking cessation in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25:218-225.
165. Fatemi SH, Stary JM, Hatsukami DK, et al. A double-blind placebo-controlled cross over trial of bupropion in smoking reduction in schizophrenia. *Schizophr Res* 2005;76:353-356.
166. Evins AE, Cather C, Culhane MA, et al. A 12-week double-blind, placebo-controlled study of bupropion sr added to high-dose dual nicotine replacement therapy for smoking cessation or reduction in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27:380-386.
167. George TP, Vessicchio JC, Sacco KA, et al. A placebo-controlled trial of bupropion combined with nicotine patch for smoking cessation in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2008;63:1092-1096.
168. Moss TG, Sacco KA, Allen TM, et al. Prefrontal cognitive dysfunction is associated with tobacco dependence treatment failure in smokers with schizophrenia. *Drug Alcohol Depend* 2009;104:94-99.
169. Lising-Enriquez K, George TP. Treatment of comorbid tobacco use in people with serious mental illness. *J Psychiatry Neurosci* 2009;34:E1-2.
170. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia. Part 3: Update 2015 Management of special circumstances: Depression, Suicidality, substance use disorders and pregnancy and lactation. *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry* 2015;16:142-70.
171. Englisch S, Morgen K, Meyer-Lindenberg A, et al. Risks and benefits of bupropion treatment in schizophrenia: a systematic review of the current literature. *Clin Neuropharmacol* 2013;36:203-215.
172. Hedges D, Jeppson K, Whitehead P. Antipsychotic medication and seizures: a review. *Drugs Today* 2003;39:551-557.
173. Ventura J, Subotnik KL, Gitlin MJ, et al. Negative symptoms and functioning during the first year after a recent onset of schizophrenia and 8 years later. *Schizophr Res* 2015;161:407-13.
174. Owen RT. Agomelatine: a novel pharmacological approach to treating depression. *Drugs Today (Barc)* 2009;45:599-608.
175. Dolder CR, Nelson M, Snider M. Agomelatine treatment of major depressive disorder. *Ann Pharmacother* 2008;42:1822-1831.
176. Taylor D, Sparshatt A, Varma S, et al. Antidepressant efficacy of agomelatine: meta-analysis of published and unpublished studies. *BMJ* 2014;348:g2496.
177. Hardeland R, Poeggeler B Melatonin and synthetic melatonergic agonists: actions and metabolism in the central nervous system. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem.* 2012:189-216.
178. Monti JM, BaHammam AS, Pandi-Perumal SR, et al. Sleep and circadian rhythm dysregulation in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2013;43:209-16.
179. Racagni G, Popoli M The pharmacological properties of antidepressants. *Int Clin Psychopharmacol.* 2010:117-131.
180. Morera-Fumero AL, Abreu-Gonzalez P Diazepam discontinuation through agomelatine in schizophrenia with insomnia and depression. *J Clin Psychopharmacol.* 2010:739-741.
181. Mutschler J, Rüscher N, Schönfelder H, et al. Agomelatine for Depression in Schizophrenia: A Case-Series. *Psychopharmacol Bull.* 2012:35-43.

182. Morosini PL, Magliano L, Bambilla L, et al. Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM-IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) to assess routine social functioning. *Acta Psychiatr Scand* 2000;101:323-329.
183. Posner K, Brown GK, Stanley B, et al. The Columbia-Suicide Severity Rating Scale: initial validity and internal consistency findings from three multisite studies with adolescents and adults. *Am J Psychiatry* 2011;168:1266-1277.
184. Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989;28:193-213.
185. Naber D. A self-rating to measure subjective effects of neuroleptic drugs, relationships to objective psychopathology, quality of life, compliance and other clinical variables. *Int Clin Psychopharmacol* 1995;10 Suppl. 3:133-138.
186. Smith SM, O'Keane V, Murray R. Sexual dysfunction in patients taking conventional antipsychotic medication. *Br J Psychiatry* 2002;181:49-55.
187. Perlemuter G, Cacoub P, Valla D, et al. Characterisation of Agomelatine-Induced Increase in Liver Enzymes: Frequency and Risk Factors Determined from a Pooled Analysis of 7605 Treated Patients. *CNS Drugs* 2016;30:877-88.
188. European Medicines Agency (EMA). [Web Page]. Available at http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000915/WC500046227.pdf.
189. Smith JM, Kucharski LT, Oswald WT, et al. A systematic investigation of tardive dyskinesia in inpatients. *Am J Psychiatry* 1979;136:918-922.
190. Barnes TR. A rating scale for drug-induced akathisia. *154* 1989:676.
191. Englisch S, Jung HS, Lewien A, et al. Agomelatine for the Treatment of Major Depressive Episodes in Schizophrenia-Spectrum Disorders: An Open-Prospective Proof-of-Concept Study. *J Clin Psychopharmacol* 2016;36:597-607.
192. Hiemke C, Baumann P, Bergemann N, et al. AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: update 2011. *Pharmacopsychiatry* 2011;44:195-235.
193. Guaiana G, Gupta S, Chiodo D, et al. Agomelatine versus other antidepressive agents for major depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013.
194. Koesters M, Guaiana G, Cipriani A, et al. Agomelatine efficacy and acceptability revisited: systematic review and meta-analysis of published and unpublished randomised trials. *Br J Psychiatry* 2013;203:179-187.
195. RH Howland Publication bias and outcome reporting bias: agomelatine as a case example. *Journal of psychosocial nursing and mental health services*. 2011:11-14.
196. Anonymous Agomelatine: new drug. Adverse effects and no proven efficacy. *Prescrire international*. 2009:241-245.
197. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2018;391:1357-1366.
198. S. Englisch, U. Knopf, B. Scharnholtz, et al. Duloxetine for major depressive episodes in the course of psychotic disorders: an observational clinical trial. *J Psychopharmacol* 2009;23:875-82.
199. Mazeh D, Shahal B, Saraf R, et al. Venlafaxine for the treatment of depressive episode during the course of schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:653-655.
200. Rocca P, Montemagni C, Zappia S, et al. Negative symptoms and everyday functioning in schizophrenia: a cross-sectional study in a real world-setting. *Psychiatry Res*. 2014:284-289.
201. Bruno A, Zoccali RA, Abenavoli E, et al. Augmentation of clozapine with agomelatine in partial-responder schizophrenia: a 16-week, open-label, uncontrolled pilot study. *J Clin Psychopharmacol* 2014;34:491-4.
202. Thome J, Foley P Agomelatine: an agent against anhedonia and abulia? *J Neural Transm*. 2015:3-7.
203. Morera-Fumero AL, Abreu-Gonzalez P Role of melatonin in schizophrenia. *International journal of molecular sciences*. 2013:9037-9050.

204. Monteleone P, Natale M, La Rocca A, et al. Decreased nocturnal secretion of melatonin in drug-free schizophrenics: no change after subchronic treatment with antipsychotics. *Neuropsychobiology*. 1997:159-163.
205. Bersani G, Mameli M, Garavini A, et al. Reduction of night/day difference in melatonin blood levels as a possible disease-related index in schizophrenia. *Neuro Endocrinol Lett*. 2003:181-184.
206. Bersani FS, Iannitelli A, Pacitti F, et al. Sleep and biorythm disturbances in schizophrenia, mood and anxiety disorders: a review. *Rivista di psichiatria*. 2012:365-375.
207. Tsuno N, Besset A, Ritchie K Sleep and depression. *J Clin Psychiatry*. 2005:1254-1269.
208. Stahl SM Mechanism of action of agomelatine: a novel antidepressant exploiting synergy between monoaminergic and melatonergic properties. *CNS Spectr*. 2014:207-212.
209. de Bodinat C, Guardiola-Lemaitre B, Mocaër E, et al. Agomelatine, the first melatonergic antidepressant: discovery, characterization and development. *Nature reviews Drug discovery*. 2010:628-642.
210. Racagni G, Riva MA, Molteni R, et al. Mode of action of agomelatine: synergy between melatonergic and 5-HT_{2C} receptors. *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*. 2011:574-587.
211. Chenu F, El Mansari M, Blier P. Electrophysiological effects of repeated administration of agomelatine on the dopamine, norepinephrine, and serotonin systems in the rat brain. *Neuropsychopharmacology* 2013;38:275-284.
212. Milanese M, Tardito D, Musazzi L, et al. Chronic treatment with agomelatine or venlafaxine reduces depolarization-evoked glutamate release from hippocampal synaptosomes. *BMC neuroscience*. 2013:75.
213. Anonymous Agomelatine: a review of adverse effects. *Prescrire international*. 2014:70-71.
214. Bucher B, Gauer F, Pévet P, et al. Vasoconstrictor effects of various melatonin analogs on the rat tail artery in the presence of phenylephrine. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 1999:316-322.
215. Pechanova O, Paulis L, Simko F Peripheral and central effects of melatonin on blood pressure regulation. *International journal of molecular sciences*. 2014:17920-17937.
216. Paulis L, Simko F, Laudon M Cardiovascular effects of melatonin receptor agonists. *Expert opinion on investigational drugs*. 2012:1661-1678.
217. Harmer C, Meyniel F, Jabourian A, et al. Better sexual acceptability of agomelatine (25 and 50 mg) compared to escitalopram (20 mg) in healthy volunteers. A 9-week, placebo-controlled study using the PRSexDQ scale. *J Psychopharmacol*. 2015:1119-1128.
218. Montejo A, Majadas S, Rizvi SJ, et al. The effects of agomelatine on sexual function in depressed patients and healthy volunteers. *Hum Psychopharmacol*. 2011:537-542.
219. Voican CS, Corruble E, Naveau S, et al. Antidepressant-induced liver injury: a review for clinicians. *Am J Psychiatry*. 2014:404-415.
220. Maclsaac SE, Carvalho AF, Cha DS, et al. The mechanism, efficacy, and tolerability profile of agomelatine. *Expert Opin Pharmacother*. 2014:259-274.
221. Freiesleben SD, Furczyk K. A systematic review of agomelatine-induced liver injury. *Journal of molecular psychiatry* 2015;3:4.
222. Billioti de Gage S, Collin C, Le-Tri T, et al. Antidepressants and Hepatotoxicity: A Cohort Study among 5 Million Individuals Registered in the French National Health Insurance Database. *CNS Drugs* 2018;32:673-684.
223. Pladevall-Vila M, Pottegård A, Schink T, et al. Risk of Acute Liver Injury in Agomelatine and Other Antidepressant Users in Four European Countries: A Cohort and Nested Case-Control Study Using Automated Health Data Sources. *CNS Drugs* 2019;33:383-395.
224. Guo JJ, Wigle PR, Lammers K, et al. Comparison of potentially hepatotoxic drugs among major US drug compendia. *Res Social Adm Pharm*. 2005:460-479.
225. Dumortier G, Cabaret W, Stamatiadis L, et al. Hepatic tolerance of atypical antipsychotic drugs. *L'Encephale*. 2002:542-551.
226. Gahr M, Freudenmann RW, Connemann BJ, et al. Agomelatine and hepatotoxicity: implications of cumulated data derived from spontaneous reports of adverse drug reactions. *Pharmacopsychiatry*. 2013:214-220.

227. Gahr M, Kratzer W, Fuchs M, et al. Safety and tolerability of agomelatine: focus on hepatotoxicity. *Curr Drug Metab.* 2014;694-702.
228. Spina E, Trifirò G, Caraci F Clinically significant drug interactions with newer antidepressants. *CNS Drugs.* 2012;39-67.
229. Landi MT, Sinha R, Lang NP, et al. Human cytochrome P4501A2. IARC scientific publications 1999:173-95.
230. Kennedy SH, Eisfeld BS. Agomelatine and its therapeutic potential in the depressed patient. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2007;3:423-428.
231. Buoli M, Mauri MC, Altamura AC Pharmacokinetic evaluation of agomelatine for the treatment of generalised anxiety disorder. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology.* 2014:885-892.
232. Bogaards JJP, Hissink EM, Briggs M, et al. Prediction of interindividual variation in drug plasma levels in vivo from individual enzyme kinetic data and physiologically based pharmacokinetic modeling. *European journal of pharmaceutical sciences : official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences* 2000;12:117.
233. Eser D, Baghai TC, Möller HJ. Agomelatine: The evidence for its place in the treatment of depression. *Core evidence* 2010;4:171-179.
234. Ostad Haji E, Hiemke C, Pfuhlmann B. Therapeutic drug monitoring for antidepressant drug treatment. *Curr Pharm Des* 2012;18:5818-27.
235. Lobo ED, Quinlan T, O'Brien L, et al. Population pharmacokinetics of orally administered duloxetine in patients: implications for dosing recommendation. *Clinical pharmacokinetics* 2009;48:189-97.
236. De Berardis D, Fornaro M, Serroni N, et al. Agomelatine beyond borders: current evidences of its efficacy in disorders other than major depression. *International journal of molecular sciences* 2015;16:1111-30.
237. Gillette MU, Tischkau SA. Suprachiasmatic nucleus: the brain's circadian clock. *Recent progress in hormone research* 1999;54:33-58; discussion 58-9.
238. Vazquez-Palacios G, Bonilla-Jaime H, Velazquez-Moctezuma J. Antidepressant effects of nicotine and fluoxetine in an animal model of depression induced by neonatal treatment with clomipramine. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;29:39-46.
239. Covey LS, Glassman AH, Stetner F. Cigarette smoking and major depression. *Journal of addictive diseases* 1998;17:35-46.
240. Leucht S, Corves C, Arbter D, et al. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 2009;373:31-41.
241. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry* 2013;14:2-44.
242. Hieronymus F, Nilsson S, Eriksson E. A mega-analysis of fixed-dose trials reveals dose-dependency and a rapid onset of action for the antidepressant effect of three selective serotonin reuptake inhibitors. *Translational psychiatry* 2016;6:e834.
243. Zink M, Englisch S, Meyer-Lindenberg A. Polypharmacy in schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry* 2010;23:103-111.
244. Buchanan RW, Freedman R, Javitt DC, et al. Recent advances in the development of novel pharmacological agents for the treatment of cognitive impairments in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2007;33:1120-1130.
245. Schilling C, Schlipf M, Spietzack S, et al. Fast sleep spindle reduction in schizophrenia and healthy first-degree relatives: association with impaired cognitive function and potential intermediate phenotype. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2017;267:213-224.
246. Gorwood P. Restoring circadian rhythms: a new way to successfully manage depression. *J Psychopharmacol* 2010;24:15-19.
247. Stroop JR. Studies of Interference in Serial Verbal Reactions. *J Experiment Psychology* 1935;18:643-62.

248. Berg EA. A simple objective technique for measuring flexibility in thinking. *The Journal of general psychology* 1948;39:15-22.
249. Nuechterlein KH, Green MF, Kern RS, et al. The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 1: test selection, reliability, and validity. *Am J Psychiatry* 2008;165:203-213.
250. Kern RS, Nuechterlein KH, Green MF, et al. The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 2: co-norming and standardization. *Am J Psychiatry* 2008;165:214-220.
251. Blaha L, Pater W [Stability and reliability of a brief-intelligence test (MWT-b) to long-stay psychiatric patients (author's transl)]. *Nervenarzt*. 1979;196-198.
252. Raven J. The Raven's Progressive Matrices: Change and Stability over Culture and Time. *Cogn Psychol* 2000:1-48.
253. Englisch S, Jung HS, Eisenacher S, et al. Neurocognitive Effects of Agomelatine Treatment in Schizophrenia Patients Suffering From Comorbid Depression: Results From the AGOPSYCH Study. *J Clin Psychopharmacol* 2018;38:357-361.
254. Demir Özkay Ü, Söztutar E, Can ÖD, et al. Effects of long-term agomelatine treatment on the cognitive performance and hippocampal plasticity of adult rats. *Behavioural pharmacology* 2015;26:469-480.
255. Yucel A, Yucel N, Ozkanlar S, et al. Effect of agomelatine on adult hippocampus apoptosis and neurogenesis using the stress model of rats. *Acta histochemica* 2016;118:299-304.
256. Hartmann-Riemer MN, Hager OM, Kirschner M, et al. The association of neurocognitive impairment with diminished expression and apathy in schizophrenia. *Schizophr Res* 2015;169:427-432.
257. Mattingly G, Anderson RH, Mattingly SG, et al. The impact of cognitive challenges in major depression: the role of the primary care physician. *Postgraduate medicine* 2016;128:665-671.
258. Marder SR, Galderisi S. The current conceptualization of negative symptoms in schizophrenia. *World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association (WPA)* 2017;16:14-24.
259. Kao YC, Liu YP. Effects of age of onset on clinical characteristics in schizophrenia spectrum disorders. *BMC Psychiatry* 2010;10:63.
260. Chan WY, Chia MY, Yang GL, et al. Duration of illness, regional brain morphology and neurocognitive correlates in schizophrenia. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore* 2009;38:388-395.
261. Wang MY, Ho NF, Sum MY, et al. Impact of duration of untreated psychosis and premorbid intelligence on cognitive functioning in patients with first-episode schizophrenia. *Schizophr Res* 2016;175:97-102.
262. Goder R, Graf A, Ballhausen F, et al. Impairment of sleep-related memory consolidation in schizophrenia: relevance of sleep spindles? *Sleep medicine* 2015;16:564-569.
263. Noort MV, Struys E, Perriard B, et al. Schizophrenia and depression: The relation between sleep quality and working memory. *Asian journal of psychiatry* 2016;24:73-78.
264. Christensen JAE, Jennum PJ, Fagerlund B, et al. Association of neurocognitive functioning with sleep stage dissociation and REM sleep instability in medicated patients with schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2021;136:198-203.
265. Canavier CC, Evans RC, Oster AM, et al. Implications of cellular models of dopamine neurons for disease. *Journal of neurophysiology* 2016;116:2815-2830.
266. Zimnisky R, Chang G, Gyertyan I, et al. Cariprazine, a dopamine D(3)-receptor-preferring partial agonist, blocks phencyclidine-induced impairments of working memory, attention set-shifting, and recognition memory in the mouse. *Psychopharmacology (Berl)* 2013;226:91-100.
267. Barnes SA, Young JW, Markou A, et al. The Effects of Cariprazine and Aripiprazole on PCP-Induced Deficits on Attention Assessed in the 5-Choice Serial Reaction Time Task. *Psychopharmacology (Berl)* 2018.
268. Gründer G, Bauknecht P, Klingberg S, et al. Treatment Goals for Patients with Schizophrenia - A Narrative Review of Physician and Patient Perspectives. *Pharmacopsychiatry* 2020.
269. Gaebel W, Wölwer W. Schizophrenie. *Gesundheitsberichterstattung des Bundes* 2010;Heft 50.
270. Crespo-Facorro B, Such P, Nylander AG, et al. The burden of disease in early schizophrenia - a systematic literature review. *Current medical research and opinion* 2021;37:109-121.

271. Schaffhausen J. What Precisely Is Precision Medicine? Trends in pharmacological sciences 2017;38:1-2.
272. Maroney M. An update on current treatment strategies and emerging agents for the management of schizophrenia. The American journal of managed care 2020;26:S55-s61.
273. Aceituno D, Pennington M, Iruretagoyena B, et al. Health State Utility Values in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research 2020;23:1256-1267.
274. Saito Y, Sakurai H, Kane JM, et al. Predicting relapse with residual symptoms in schizophrenia: A secondary analysis of the PROACTIVE trial. Schizophr Res 2020;215:173-180.
275. Wunderink L, van Bebbber J, Sytema S, et al. Reprint of: Negative symptoms predict high relapse rates and both predict less favorable functional outcome in first episode psychosis, independent of treatment strategy. Schizophr Res 2020;225:69-76.
276. Bundesverfassungsgericht. Az 1 BvR 347/98.
https://www.bundesverfassungsgericht.de/SharedDocs/Entscheidungen/DE/2005/12/rs20051206_1bvr034798.html 2005;eingesehen am 10.03.2021.
277. Hoppe DJ, Schemitsch EH, Morshed S, et al. Hierarchy of evidence: where observational studies fit in and why we need them. The Journal of bone and joint surgery American volume 2009;91 Suppl 3:2-9.
278. Concato J. Observational versus experimental studies: what's the evidence for a hierarchy? NeuroRx : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics 2004;1:341-7.
279. Lu CY. Observational studies: a review of study designs, challenges and strategies to reduce confounding. International journal of clinical practice 2009;63:691-7.
280. Castillo RC, Scharfstein DO, MacKenzie EJ. Observational studies in the era of randomized trials: finding the balance. The Journal of bone and joint surgery American volume 2012;94 Suppl 1:112-7.
281. Schmidt-Kraepelin C, Feyerabend S, Engelke C, et al. A randomized double-blind controlled trial to assess the benefits of amisulpride and olanzapine combination treatment versus each monotherapy in acutely ill schizophrenia patients (COMBINE): methods and design. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2020;270:83-94.
282. Schjerning O, Damkier P, Lykkegaard SE, et al. Pregabalin for anxiety in patients with schizophrenia - A randomized, double-blind placebo-controlled study. Schizophr Res 2018;195:260-266.
283. Dörr JC Wirksamkeit und Verträglichkeit der Pregabalin Augmentation bei der Behandlung von Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis: eine retrospektive Studie. *Dissertationsschrift der Medizinischen Fakultät*. UKU. Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie III: Universität Ulm, 2018.
284. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry 2012;13:318-78.
285. Schmidt-Kraepelin C, Feyerabend S, Engelke C, et al. A randomized double-blind controlled trial to assess the benefits of Amisulpride and Olanzapine combination treatment vs. each monotherapy in acutely ill schizophrenia patients (COMBINE). The New England journal of medicine 2021;submitted.
286. Schmidt-Kraepelin C, Feyerabend S, Engelke C, et al. A randomized double-blind controlled trial to assess the benefits of Amisulpride and Olanzapine combination treatment vs. each monotherapy in acutely ill schizophrenia patients (COMBINE). The New England journal of medicine 2021;under review.
287. Tiihonen J, Taipale H, Mehtälä J, et al. Association of Antipsychotic Polypharmacy vs Monotherapy With Psychiatric Rehospitalization Among Adults With Schizophrenia. JAMA psychiatry 2019;76:499-507.
288. Furukawa TA, Cipriani A, PJ Cowen, et al. Optimal dose of selective serotonin reuptake inhibitors, venlafaxine, and mirtazapine in major depression: a systematic review and dose-response meta-analysis. Lancet Psychiatry 2019;6:601-609.

289. Braun C, Adams A, Rink L, et al. In search of a dose-response relationship in SSRIs-a systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2020;142:430-442.
290. Evans S, Anderson JM, Johnson AL, et al. The Potential Effect of Lowering the Threshold of Statistical Significance From $P < .05$ to $P < .005$ in Orthopaedic Sports Medicine. *Arthroscopy : the journal of arthroscopic & related surgery : official publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association* 2020.
291. Aregbesola A, Gates A, Coyle A, et al. P value and Bayesian analysis in randomized-controlled trials in child health research published over 10 years, 2007 to 2017: a methodological review protocol. *Systematic reviews* 2021;10:71.
292. Wong DF, Raoufinia A, Bricmont P, et al. An open-label, positron emission tomography study of the striatal D(2)/D(3) receptor occupancy and pharmacokinetics of single-dose oral brexpiprazole in healthy participants. *European journal of clinical pharmacology* 2020.
293. de Bartolomeis A, Tomasetti C, Iasevoli F. Update on the Mechanism of Action of Aripiprazole: Translational Insights into Antipsychotic Strategies Beyond Dopamine Receptor Antagonism. *CNS Drugs* 2015;29:773-99.
294. Kiss B, Horváth A, Némethy Z, et al. Cariprazine (RGH-188), a dopamine D(3) receptor-preferring, D(3)/D(2) dopamine receptor antagonist-partial agonist antipsychotic candidate: in vitro and neurochemical profile. *J Pharmacol Exp Ther* 2010;333:328-40.
295. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Cariprazin. https://wwwg-bade/downloads/39-261-3513/2018-10-04_AM-RL-XII_Cariprazin_D-354_BAnzpdf 2018;eingesehen am 24.04.2021.
296. Kishi T, Iwata N. Efficacy and tolerability of perospirone in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *CNS Drugs* 2013;27:731-41.
297. Ishibashi T, Horisawa T, Tokuda K, et al. Pharmacological profile of lurasidone, a novel antipsychotic agent with potent 5-hydroxytryptamine 7 (5-HT7) and 5-HT1A receptor activity. *J Pharmacol Exp Ther* 2010;334:171-81.
298. Seeger TF, Seymour PA, Schmidt AW, et al. Ziprasidone (CP-88,059): a new antipsychotic with combined dopamine and serotonin receptor antagonist activity. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;275:101-13.
299. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lurasidon (Schizophrenie). <https://wwwg-bade/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/147/> 2015;eingesehen am 13.03.2021.
300. Goff DC, Coyle JT. The emerging role of glutamate in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001;158:1367-77.
301. Heresco-Levy U. Glutamatergic neurotransmission modulators as emerging new drugs for schizophrenia. *Expert opinion on emerging drugs* 2005;10:827-44.
302. Ablinger C, Geisler SM, Stanika RI, et al. Neuronal $\alpha(2)\delta$ proteins and brain disorders. *Pflugers Archiv : European journal of physiology* 2020;472:845-863.
303. Stone JM. Glutamatergic antipsychotic drugs: a new dawn in the treatment of schizophrenia? *Therapeutic advances in psychopharmacology* 2011;1:5-18.
304. Bugarski-Kirola D, Iwata N, Sameljak S, et al. Efficacy and safety of adjunctive bitopertin versus placebo in patients with suboptimally controlled symptoms of schizophrenia treated with antipsychotics: results from three phase 3, randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicentre studies in the SearchLyte clinical trial programme. *Lancet Psychiatry* 2016;3:1115-1128.
305. Tuominen HJ, Tiihonen J, Wahlbeck K. Glutamatergic drugs for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:Cd003730.
306. Fleischhacker WW, Podhorna J, Gröschl M, et al. Efficacy and safety of the novel glycine transporter inhibitor BI 425809 once daily in patients with schizophrenia: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet Psychiatry* 2021;8:191-201.

307. McCutcheon RA, Krystal JH, Howes OD. Dopamine and glutamate in schizophrenia: biology, symptoms and treatment. *World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association (WPA)* 2020;19:15-33.
308. Snyder GL, Vanover KE, Davis RE, et al. A review of the pharmacology and clinical profile of lumateperone for the treatment of schizophrenia. *Advances in pharmacology (San Diego, Calif)* 2021;90:253-276.
309. Lin CH, Chen YM, Lane HY. Novel Treatment for the Most Resistant Schizophrenia: Dual Activation of NMDA Receptor and Antioxidant. *Current drug targets* 2020;21:610-615.
310. Lin CH, Lin CH, Chang YC, et al. Sodium Benzoate, a D-Amino Acid Oxidase Inhibitor, Added to Clozapine for the Treatment of Schizophrenia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Biol Psychiatry* 2018;84:422-432.
311. Newron Pharmaceuticals. Newron completes enrollment of explanatory safety and efficacy study with evenamide in schizophrenia patients <https://www.newron.com/sites/newron-pharma-corp/files/news-and-media/regulatory-news/2021/newron-completes-enrollment-explanatory-safety-and-efficacy-study.pdf> 2020;eingesehen am 13.03.2021.
312. Koblansky KS, Kent J, Hopkins SC, et al. A Non-D2-Receptor-Binding Drug for the Treatment of Schizophrenia. *The New England journal of medicine* 2020;382:1497-1506.
313. Goff DC. Promising Evidence of Antipsychotic Efficacy without Dopamine D2-Receptor Binding. *The New England journal of medicine* 2020;382:1555-1556.
314. Petitot F, Jeantaud B, Reibaud M, et al. Complex pharmacology of natural cannabinoids: evidence for partial agonist activity of delta9-tetrahydrocannabinol and antagonist activity of cannabidiol on rat brain cannabinoid receptors. *Life Sci* 1998;63:PI1-6.
315. Leweke FM, Piomelli D, Pahlisch F, et al. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Translational psychiatry* 2012;2:e94.
316. McGuire P, Robson P, Cubala WJ, et al. Cannabidiol (CBD) as an Adjunctive Therapy in Schizophrenia: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Am J Psychiatry* 2018;175:225-231.
317. Boggs DL, Surti T, Gupta A, et al. The effects of cannabidiol (CBD) on cognition and symptoms in outpatients with chronic schizophrenia a randomized placebo controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)* 2018;235:1923-1932.
318. Hoch E, Niemann D, von Keller R, et al. How effective and safe is medical cannabis as a treatment of mental disorders? A systematic review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2019;269:87-105.
319. Black N, Stockings E, Campbell G, et al. Cannabinoids for the treatment of mental disorders and symptoms of mental disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2019;6:995-1010.
320. Kopelli E, Samara M, Siargkas A, et al. The role of cannabidiol oil in schizophrenia treatment: a systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res* 2020;291:113246.
321. Turncliff R, DiPetrillo L, Silverman B, et al. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of samidorphan, a novel opioid antagonist, in healthy volunteers. *Clin Ther* 2015;37:338-48.
322. Correll CU, Newcomer JW, Silverman B, et al. Effects of Olanzapine Combined With Samidorphan on Weight Gain in Schizophrenia: A 24-Week Phase 3 Study. *Am J Psychiatry* 2020;177:1168-1178.
323. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2019;394:939-951.
324. Howes OD, Whitehurst T, Shatalina E, et al. The clinical significance of duration of untreated psychosis: an umbrella review and random-effects meta-analysis. *World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association (WPA)* 2021;20:75-95.
325. Baandrup L, Rasmussen JØ, Mainz J, et al. Patient-Reported Outcome Measures in Mental Health Clinical Research: A Descriptive Review in Comparison with Clinician-Rated Outcome Measures. *International journal for quality in health care : journal of the International Society for Quality in Health Care* 2021.

8. Danksagung

Diese Habilitationsarbeit ist das Ergebnis verschiedener Projekte, die nicht ohne vielfältige Unterstützung möglich gewesen wären. Die klinischen Arbeiten entstanden am Zentralinstitut für Seelische Gesundheit (ZI) in Mannheim; die Fertigstellung der Habilitationsschrift erfolgte an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsmedizin Mainz.

Insofern gilt mein besonderer Dank gleichermaßen Herrn Prof. Dr. Klaus Lieb, der sich als Direktor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsmedizin Mainz bereit erklärte, mein Habilitationsvorhaben nach meinem Arbeitsplatzwechsel 2018 zu Ende zu begleiten und mir bei der Fertigstellung dieser Habilitationsschrift jederzeit mit seinem Rat zur Seite stand, sowie Herrn Prof. Dr. Andreas Meyer-Lindenberg, der mir zuvor als Institutsdirektor des ZI Mannheim stets die zeitlichen und infrastrukturellen Ressourcen für meine Arbeiten zur Verfügung gestellt hat.

Meinem Doktorvater, wissenschaftlichen Mentor und väterlichen Freund, Herrn Prof. Dr. Mathias Zink, danke ich für die Jahre angenehmer und konstruktiver Zusammenarbeit. Seine wertvollen inhaltlichen und methodischen Anregungen waren und sind mir allzeit eine große Hilfe, und es bedeutet mir unendlich viel, dass die Bande zwischen uns auch jenseits des ZI Mannheim nie abgerissen sind.

Gleichermaßen danke ich meinen Kolleginnen und Kollegen der AG Molekulare Schizophrenieforschung, die mir nicht nur bei der Datenerhebung sowie der statistischen Auswertung hilfreich zur Seite standen, sondern die mir im Laufe der Jahre auch persönlich sehr ans Herz gewachsen sind.

Ganz besonderer Dank und tiefer Respekt gebührt all jenen Patienten, die unsere Untersuchungen trotz ihrer Belastung durch ihre Erkrankung mit Interesse aufnahmen und uns bereitwillig ihre Zeit zur Verfügung stellten. Nur durch ihr selbstloses Engagement ist Fortschritt in der klinischen Forschung möglich.

Ein herzliches Dankeschön gilt meinen beiden Brüdern und ihren Familien. Ich bin froh, dass ich Euch habe, dass Ihr mich immer bedingungslos unterstützt und mir durch Euer Einspringen bei den verschiedensten Verpflichtungen Freiräume für meine wissenschaftliche Arbeit schafft.

Jürgen, mit dem ich jeden Tag meines Lebens teilen möchte, danke ich nicht nur für seine tatkräftige Unterstützung bei der Erstellung des Layouts, das Probelesen und die konstruktive Kritik bzgl. dieser Arbeit, sondern vor allem und insbesondere für seine bedingungslose Liebe, die mir jeden Tag aufs Neue Kraft und Motivation gibt, meine Ziele weiter zu verfolgen.

Nichts aber wäre möglich gewesen ohne meine Eltern, denen ich für ihre unendliche Liebe und bedingungslose Unterstützung von Herzen danke und denen diese Arbeit posthum gewidmet ist.