

Olanzapina in pazienti maniacali o misti con o senza abuso di sostanze

Olanzapine in manic/mixed patients with or without substance abuse

GABRIELE SANI^{1,2}, ALESSIO SIMONETTI^{1,2}, GIULIA SERRA^{1,2}, ANDREA SOLFANELLI¹,
NICOLETTA GIRARDI^{1,2}, DELFINA JANIRI¹, EMANUELA DANESE¹, CHIARA RAPINESI¹,
ROBERTO TATARELLI¹, PAOLO GIRARDI^{1,2}

E-mail: gabriele.sani@justmail.it

¹Dipartimento NESMOS, II Facoltà di Medicina e Chirurgia, Ospedale Sant'Andrea, Sapienza Università di Roma

²Centro Lucio Bini, Roma

RIASSUNTO. Scopo. Verificare l'efficacia dell'olanzapina in pazienti con disturbo bipolare, in stato maniacale o misto, sia in assenza sia in presenza di disturbo da abuso/dipendenza di sostanze. **Materiali e metodi.** In questo studio osservazionale, controllato, prospettico, 60 pazienti con diagnosi di disturbo bipolare I, episodio maniacale o misto (30 in presenza e 30 in assenza di comorbidità con disturbo da abuso/dipendenza da sostanze) secondo il manuale DSM-IV-TR sono stati trattati con olanzapina e valutati al momento della dimissione e durante il follow-up a 4 e 8 settimane. L'efficacia dell'olanzapina è stata valutata paragonando le percentuali di risposta (YMRS \leq alla metà dei valori all'ingresso) e remissione (YMRS \leq 12 e HAM-D \leq 8) in entrambi i gruppi. Il craving e i giorni di abuso/uso sono stati valutati tramite la Visual Analogue Scale (VAS) e la Time-line Follow-Back (TLFB), rispettivamente. **Risultati.** Le differenze tra le percentuali di risposta e remissione nei due gruppi sono risultate non statisticamente significative alla dimissione e durante il follow-up. Nei pazienti con disturbo da abuso/dipendenza da sostanze si assiste a una drastica riduzione dei giorni d'abuso, mentre il craving subisce solo un lieve decremento. **Discussione.** Questi risultati suggeriscono come l'olanzapina sia ugualmente efficace in entrambi i gruppi e come la riduzione dei giorni d'abuso si espliciti tramite un meccanismo indipendente da un'azione diretta sul craving.

PAROLE CHIAVE: doppia diagnosi, abuso di sostanze, disturbo bipolare, craving, olanzapina.

SUMMARY. Aim. To evaluate the efficacy of olanzapine in patients in their manic/mixed phase with or without comorbidity with substance abuse/dependence disorder. **Methods.** In this observational, controlled, prospective study, 60 patients with a DSM-IV-TR diagnosis of bipolar disorder, manic/mixed episode (30 patients with and 30 patient without comorbidity with a substance abuse/dependence disorder) were treated with olanzapine, evaluated at discharge, and followed-up for 8 weeks. Efficacy of olanzapine was assessed by comparing the proportion of responders (an at least 50% drop in Young Mania Rating Scale [YMRS] score from baseline) and remitters (YMRS \leq 12 and Hamilton Depression Rating Scale [HAM-D] \leq 8) in both groups. Craving and days of abuse/use were assessed with Visual Analogue Scale (VAS) and Time-line Follow-Back (TLFB), respectively. **Results.** Differences in response and remission percentages were statistically not significant at discharge and during follow-up. A reduction of days of abuse has been observed in the drug-abuse group, while craving was only slightly decreased. **Discussion.** These results suggest that olanzapine is effective in both groups and its efficacy in reducing the days of abuse appears to be independent from its action on craving.

KEY WORDS: dual diagnosis, bipolar disorder, substance abuse, craving, olanzapine.

INTRODUZIONE

La doppia diagnosi rappresenta ormai un problema di riscontro comune in ambito psichiatrico.

Importanti studi epidemiologici mettono in luce co-

me abuso/dipendenza da sostanze e patologia mentale si presentino frequentemente in associazione, con una prevalenza del 60% (1,2).

In particolare, il disturbo bipolare (DB) rappresenta il disturbo di asse I maggiormente associato alle pa-

Olanzapina in pazienti maniacali o misti con o senza abuso di sostanze

tologie d'abuso, con percentuali di comorbidità lifetime che raggiungono il 58% (3,4).

L'uso di sostanze sembra avere un forte impatto sul quadro clinico e sul decorso del DB: i pazienti affetti da DB con doppia diagnosi si caratterizzano per un esordio più precoce (5-8), maggior numero di ricadute e di ricoveri (6,9-12), maggior insorgenza di rapidi cicli e stati misti (13-17), minore risposta al litio (11), scarsa compliance (18), maggior rischio di suicidio (5,19). Nell'ambito di tale disturbo, l'assunzione di sostanze varia in base a fattori quali temperamento e polarità predominante (20).

Esistono diverse teorie riguardanti il legame tra disturbi dell'umore e tossicodipendenza, fra cui: 1. l'ipotesi secondo cui una determinata sostanza verrebbe utilizzata per contrastare il disagio provocato dai sintomi affettivi (ipotesi della self-medication) (21) o per aumentare il piacere indotto da uno stato ipomaniacale (22,23); 2. l'ipotesi del disturbo dell'umore causato dall'abuso di sostanze (6,7,24,25); 3. l'ipotesi del disturbo da abuso/dipendenza da sostanze indotto da un disturbo dell'umore, secondo la quale un DB può portare all'abuso di sostanze a causa dell'impulsività, della scarsa capacità di giudizio (7) e dell'insistente ricerca di gratificazione (26); 4. l'ipotesi, tutt'ora controversa, del substrato comune, che afferma come due disturbi condividano un comune substrato biologico e che fattori genetici possano giocare un ruolo nell'espressione di comorbidità (7,8,27,28).

A oggi, il trattamento farmacologico rimane di primaria importanza, anche se alcune recenti terapie cognitivo-comportamentali si sono dimostrate efficaci come terapie di supporto e nella prevenzione delle recidive (29-31).

I trial clinici inerenti la farmacoterapia si focalizzano principalmente sull'utilizzo degli stabilizzatori dell'umore (antiepilettici e litio) e gli antipsicotici (32).

Le evidenze in letteratura dimostrano come tra gli antiepilettici, il valproato (33-35), la carbamazepina (36) e la lamotrigina (37-39) risultino efficaci nella riduzione dell'assunzione di sostanze associata a un miglioramento del quadro clinico, mentre il trattamento con litio dà risultati contrastanti (40,41).

I dati a disposizione riguardanti l'utilizzo degli antipsicotici sono scarsi e incentrati esclusivamente sull'utilizzo degli atipici, tra i quali solo la quetiapina (42,43) e l'aripiprazolo (44) si sono dimostrati efficaci.

L'olanzapina è stata ampiamente utilizzata nel trattamento della doppia diagnosi, ma la ricerca in questo ambito si è limitata esclusivamente a pazienti schizofrenici (45-51) e schizoaffettivi (52). Gli unici dati disponibili sull'utilizzo del farmaco in pazienti affetti da DB in co-

morbidità con disturbo da abuso/dipendenza da sostanze possono essere estrapolati da una "letter to the editor" pubblicata nel 2003 da Sattar e Bhatia sul *Journal of Clinical Psychiatry*, nella quale si descrive il caso di un paziente affetto da DB I e disturbo da abuso/dipendenza da alcol trattato efficacemente con olanzapina (53).

L'obiettivo dello studio è quello di stabilire se il trattamento con olanzapina sia egualmente efficace nei pazienti con disturbo dell'umore, in stato maniacale o misto, sia in assenza sia in presenza di comorbidità con disturbo da abuso/dipendenza da sostanze. Lo studio si propone inoltre di valutare l'efficacia del farmaco nel ridurre il craving e l'assunzione di sostanze nei soggetti con disturbo da abuso/dipendenza da sostanze.

MATERIALI E METODI

Questo studio clinico prospettico, osservazionale, controllato è stato condotto su 60 pazienti di età compresa tra 18 e 65 anni ricoverati consecutivamente presso l'SPDC dell'Ospedale Sant'Andrea con diagnosi di DB I, episodio maniacale o misto secondo i criteri diagnostici del DSM-IV-TR (26) (30 pazienti in presenza e 30 in assenza di comorbidità con un disturbo da abuso/dipendenza da sostanze secondo i criteri del DSM-IV-TR). Dallo studio sono stati esclusi i soggetti che mostravano idee lesive auto o eterodirette, gravidanza, incapacità o assenza di volontà a fornire il proprio consenso informato, necessità di trattamento con antipsicotici diversi da olanzapina, condizioni mediche instabili che richiedono la sospensione del farmaco e precedente trattamento con olanzapina risultato inefficace.

Entrambi i gruppi sono stati seguiti in modo osservazionale lungo il periodo del ricovero, sino a 8 settimane dalla dimissione.

In tutti i pazienti è stata somministrata olanzapina in monoterapia o come unica terapia aggiuntiva rispetto alla terapia di mantenimento, a un dosaggio compreso tra i 5 e i 20 mg.

Le valutazioni relative allo scopo dello studio sono state effettuate in quattro momenti: al reclutamento, alla dimissione, alla quarta settimana dalla dimissione e all'ottava settimana dalla dimissione.

La gravità del quadro clinico è stata valutata tramite la Young Mania Rating Scale (YMRS) (54) e la Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) (55), somministrate al momento del ricovero, alla dimissione, a 4 e a 8 settimane dalla dimissione. Si definisce come risposta la presenza di valori di YMRS inferiori della metà rispetto ai valori di ingresso; la remissione viene definita per valori di YMRS inferiori o uguali a 12 e di HAM-D inferiori o uguali a 8; la ricaduta in un episodio affettivo viene definita per valori di YMRS o di HAM-D superiori o uguali a 15 in pazienti che hanno precedentemente raggiunto i criteri di remissione.

Nei soli pazienti con disturbo da abuso/dipendenza da sostanze la valutazione del craving è stata effettuata tramite la Visual Analog Scale (VAS) (56), somministrata al momento del ricovero, alla dimissione e durante il follow-up. I giorni e la quantità di assunzione di sostanze sono stati invece valutati utilizzando la Time-line Follow-Back (TLFB) (57), somministrata al momento del ricovero e durante il follow-up.

L'analisi delle variazioni temporali dei total score delle scale utilizzate è stata eseguita applicando il t di Student per gruppi dipendenti. Per l'analisi delle variazioni temporali delle risposte ai singoli item (variabili di tipo ordinale) delle scale si è fatto ricorso alla statistica non parametrica, utilizzando il test per ranghi di Wilcoxon. L'ipotesi nulla per i test di confronto fra gruppi è sempre stata definita quale assenza di differenze fra i gruppi (ipotesi a due code), mentre per le analisi delle variazioni temporali, l'ipotesi nulla è stata definita quale non riduzione del parametro (ipotesi a una coda). La lettura dei risultati e la discussione dei risultati dei test applicati sono state eseguite utilizzando un valore di $\alpha=0,05$ per il rigetto dell'ipotesi nulla.

RISULTATI

Le informazioni relative alle variabili demografiche sono state ottenute dalla raccolta dei dati anamnestici e riportate in **Tabella 1**.

Le differenze tra la percentuale di remissione e risposta in entrambi i gruppi trattati si sono rilevate non

statisticamente significative, sia alla dimissione (63,3 % vs 66,6% di risposta, $p=0,7$; 50,0% vs 56,0% di remissione, $p=0,6$ in pazienti con e senza disturbo da abuso/dipendenza da sostanze in comorbilità, rispettivamente), sia alla quarta (60,0% vs 66,6% di risposta, $p=0,59$; 36,0% vs 56,0% di remissione, $p=1,2$ in pazienti con e senza disturbo da abuso/dipendenza da sostanze in comorbilità, rispettivamente) sia all'ottava settimana (53,0 % vs 60,0% di risposta, $p=0,27$; 43,0% vs 50,0% di remissione, $p=0,6$ in pazienti con e senza disturbo da abuso/dipendenza da sostanze in comorbilità, rispettivamente) di follow-up (**Tabella 2**).

Dall'analisi dei dati emerge, inoltre, un'uniformità tra i due gruppi nel numero di drop-out (11 nei pazienti con disturbo da abuso/dipendenza da sostanze vs 10 nei pazienti in assenza di tale comorbilità), dovuti a interruzione della somministrazione del farmaco per mancanza di efficacia, e nella percentuale di pazienti in remissione che ha subito una ricaduta in un episodio affettivo al termine del periodo di follow-up (6,7% vs 5,9% $p=0,92$ alla quarta settimana, 20,0% vs 11,0%, $p=0,40$ nei pazienti con e senza disturbo da abuso/dipendenza da sostanze, rispettivamente) (**Tabella 3**).

Nei pazienti con disturbo da abuso/dipendenza da sostanze si registra durante le prime 4 settimane di follow-up una drastica riduzione della media del numero dei giorni di assunzione di sostanza rispetto all'ingresso (7,11 vs 22,53 giorni), che si mantiene costante an-

Tabella 1. Principali caratteristiche dei due sottogruppi (n=60)

	Abusatori (n=30)	Non abusatori (n=30)
Sesso		
Maschi N (%)	22 (73,3)	7 (23,3)
Femmine N (%)	8 (26,7)	23 (76,7)
Età media \pm ds	31,83 \pm 7,84	40,96 \pm 13,00
Primo episodio		
Depressivo N (%)	6 (20,0)	15 (50,0)
Maniacale N (%)	13 (43,3)	8 (26,6)
Misto N (%)	3 (10,0)	3 (10,0)
Altro N (%)	5 (16,6)	5 (16,6)
Età media primo episodio	23,53 \pm 7,09	27,66 \pm 9,60
Media ricoveri	2,46 \pm 3,08	1,43 \pm 1,97
Durata media ricoveri in settimane \pm ds	9,66 \pm 12,99	4,13 \pm 5,51
Media degli anni di malattia \pm ds	8,81 \pm 7,33	13,83 \pm 11,52
Terapia al ricovero		
Antidepressivi N (%)	2 (6,7)	0 (0,0)
Antipsicotici N (%)	12 (40,0)	12 (40,0)
Antiepilettici N(%)	15 (50,0)	13 (43,3)
Litio N (%)	18 (60,0)	15 (50,0)

Olanzapina in pazienti maniacali o misti con o senza abuso di sostanze

Tabella 2. Confronto tra le percentuali di remissione e risposta nei due gruppi

	Abusatori (n=30)	Non abusatori (n=30)	p
Risposta dimissione n (%)	19 (63,3)	20 (66,6)	0,7
Remissione dimissione n (%)	15 (50,0)	17 (56,0)	0,6
Risposta follow-up 4 settimane n (%)	18 (60,0)	20 (66,6)	0,59
Remissione follow-up 4 settimane n (%)	11 (36,0)	17 (56,0)	1,2
Risposta follow-up 8 settimane n (%)	16 (53,0)	18 (60,0)	0,27
Remissione follow-up 8 settimane n (%)	13 (43,0)	15 (50,0)	0,6

Tabella 3. Confronto tra le percentuali di ricaduta in un episodio affettivo in pazienti che hanno raggiunto la remissione alla dimissione

	Abusatori (n=15)	Non abusatori (n=17)	p
Ricaduta a 4 settimane n (%)	1 (6,7)	1 (5,9)	0,92
Ricaduta a 8 settimane n (%)	3(20)	2 (11)	0,4

che al termine del secondo follow-up (7, 15 giorni). Questo dato è in contrasto con i risultati sul craving ottenuti mediante la VAS. Il desiderio di assunzione di sostanza alla dimissione si riduce infatti solo lievemente rispetto al momento del ricovero (5,2/10 vs 8,2/10), mantenendosi su valori elevati anche nei successivi momenti di valutazione (5,2/10 e 5,0/10 rispettivamente alla quarta e ottava settimana di follow-up) (Tabella 4, Figure 1 e 2).

DISCUSSIONE

I risultati ottenuti suggeriscono come l'olanzapina possa rappresentare una nuova alternativa terapeutica nel trattamento di pazienti affetti da DB con abuso/dipendenza da sostanze. Nel campione di pazienti presenti nello studio si è dimostrata infatti egualmente efficace nel migliorare la sintomatologia affettiva sia in presenza sia in assenza di disturbo da abu-

Tabella 4. Media dei giorni di abuso durante il mese precedente il momento della valutazione e valori medi di craving

	Ingresso	Dimissione	Follow-up	
			4-Settimana	8-Settimana
TLFB media dei giorni di abuso nei 30 giorni precedenti \pm ds	22,53 \pm 6,57		7,11 \pm 7,71	7,15 \pm 10,83
VAS valori medi di craving	8,2/10	5,2/10	5,2/10	5,0/10

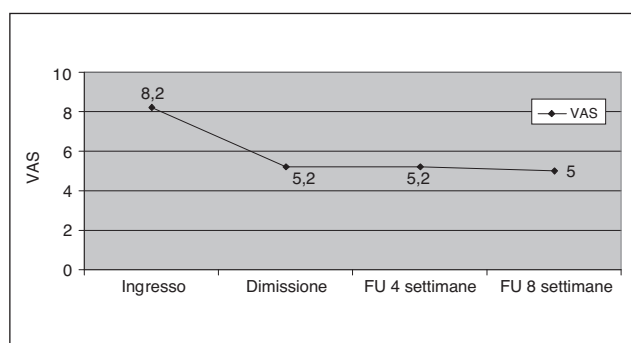


Figura 1. Andamento del craving.

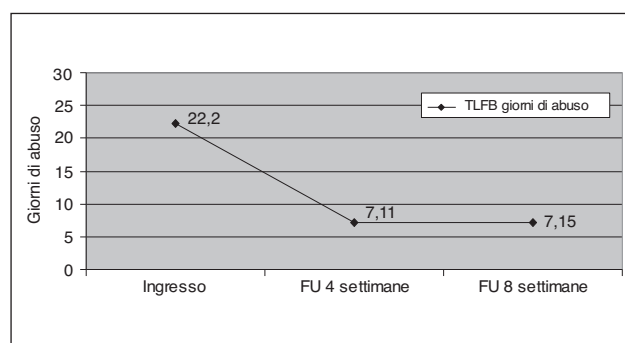


Figura 2. Media dei giorni di abuso.

so/dipendenza da sostanze, riducendo sensibilmente il numero dei giorni di assunzione delle diverse sostanze.

Dai dati emerge, inoltre, come quest'ultimo effetto del farmaco non sia accompagnato da un'altrettanta riduzione del craving, che subisce solamente un lieve decremento.

La discrepanza che emerge tra desiderio di assunzione della sostanza e la sua effettiva assunzione trova riscontro in diversi lavori presenti in letteratura, che mettono in luce come l'azione del farmaco sul craving sia attualmente oggetto di discussione e come le evidenze riscontrabili a riguardo siano controverse. Difatti, in pazienti schizofrenici con disturbo da abuso di cocaina, l'olanzapina si è dimostrata efficace nel ridurre l'assunzione della sostanza d'abuso innalzandone però il desiderio (51), mentre in pazienti con diagnosi esclusiva di disturbo da abuso di sostanze si è dimostrata incapace a ridurre il craving e i giorni di abuso di cocaina (58,59). In pazienti affetti da disturbo da dipendenza da alcol, non si è dimostrata superiore al placebo nel ridurre il craving e le percentuali di ricaduta nell'assunzione della sostanza (60) o si è dimostrata capace di ridurre il desiderio di assunzione solo in pazienti portatori di un determinato polimorfismo del gene del recettore D4 (61-63).

Tali evidenze, in accordo con i dati di questo studio, mettono in luce come l'azione anti-abuso dell'olanzapina possa essere spiegata tramite un meccanismo diverso rispetto a una diretta azione sul craving.

Difatti, seguendo le ipotesi della self-medication e dell'abuso indotto dal DB, si può ipotizzare che l'azione del farmaco nel ridurre l'utilizzo di sostanze si espliciti mediante un miglioramento del quadro sintomatologico della patologia psichiatrica associata. Il miglioramento della sintomatologia affettiva comporterebbe una riduzione dei sintomi maggiormente correlati a condotte d'abuso, come l'impulsività, e indurrebbe contemporaneamente un aumento della consapevolezza, dell'insight e quindi della compliance, indispensabili per migliorare il comportamento nei confronti dell'assunzione di sostanze. Inoltre, il miglioramento delle condizioni psicopatologiche del DB porterebbe al miglioramento di tutti quei sintomi che favoriscono un uso autoterapico o autostimolante delle sostanze stesse.

L'impiego dell'olanzapina nel trattamento dei disturbi dell'umore è ormai chiaro, mentre il suo ruolo nella doppia diagnosi è ancora da scoprire. Nonostante le limitazioni dettate dall'esiguo numero di pazienti in esame, questo studio apre nuove ipotesi di ricerca e nuove prospettive per un utilizzo più ampio del farmaco in questo ambito.

BIBLIOGRAFIA

1. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA* 1990; 264: 2511-8.
2. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 8-19.
3. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Merikangas KR, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 617-27.
4. Grant BF, Stinson FS, Dawson DA, et al. Prevalence and co-occurrence of substance use disorders and independent mood and anxiety disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 807-16.
5. Dalton EJ, Cate-Carter TD, Mundo E, Parikh SV, Kennedy JL. Suicide risk in bipolar patients: the role of co-morbid substance use disorders. *Bipolar Disord* 2003 5; 58-61.
6. Feinman JA, Dunner DL. The effect of alcohol and substance abuse on the course of bipolar affective disorder. *J Affect Disord* 1996; 37: 43-9.
7. Winokur G, Coryell W, Akiskal HS, et al. Alcoholism in manic-depressive (bipolar) illness: familial illness, course of illness, and the primary-secondary distinction. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 365-72.
8. Winokur G, Turvey C, Akiskal HS, et al. Alcoholism and drug abuse in three groups: bipolar I, unipolars and their acquaintances. *J Affect Disord* 1998; 50: 81-9.
9. Brady K, Casto S, Lydiard RB, Malcolm R, Arana G. Substance abuse in an inpatient psychiatric sample. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1991; 17: 389-97.
10. Cassidy F, Ahearn EP, Carroll BJ. Substance abuse in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2001; 3: 181-8.
11. Goldberg JF, Garno JL, Leon AC, Kocsis JH, Portera L. A history of substance abuse complicates remission from acute mania in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1999; 11: 733-40.
12. Reich LH, Davies RK, Himmelhoch JM. Excessive alcohol use in manic depressive illness. *Am J Psychiatry* 1974; 131: 83-6.
13. Himmelhoch JM, Mulla D, Neil JF, Detre TP, Kupfer DJ. Incidence and significance of mixed affective states in a bipolar population. *Arch Gen Psychiatry* 1976; 33: 1062-6.
14. Keller MB, Lavori PW, Coryell W, et al. Differential outcome of pure manic, mixed/cycling, and pure depressive episodes in patients with bipolar illness. *JAMA* 1986; 255: 3138-42.
15. Koukopoulos A, Albert MJ, Sani G, Koukopoulos AE, Giardi P. Mixed depressive states: nosologic and therapeutic issues. *Int Rev Psychiatry* 2005; 17: 21-37.
16. Koukopoulos A, Sani G, Koukopoulos AE, Manfredi G, Pacchiarotti I, Giardi P. Melancholia agitata and mixed depression. *Acta Psychiatr Scand* 2007; 433 (suppl): 50-7.
17. Koukopoulos A, Sani G, Koukopoulos AE, et al. Duration and stability of the rapid-cycling course: a long-term personal follow-up of 109 patients. *J Affect Disord* 2003; 73: 75-85.
18. Keck PE, McElroy SL, Strakowski SM, et al. 12-month outcome of patients with bipolar disorder following hospitalization for a manic or mixed episode. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 646-52.
19. Sani G, Tondo L, Koukopoulos A, Reginaldi D, Kotzalidis GD, Koukopoulos AE, et al. Suicide in a large population of former psychiatric inpatients. *Psychiatry Clin Neurosci* 2011; 65: 286-95.
20. Mazzarini L, Pacchiarotti I, Colom F, et al. Predominant polarity and temperament in bipolar and unipolar affective disorders. *J Affect Disord* 2009; 119: 28-33.
21. Khantzian EJ. The self-medication hypothesis of substance use

Olanzapina in pazienti maniacali o misti con o senza abuso di sostanze

- disorders: a reconsideration and recent application. *Harv Rev Psychiatry* 1997; 4: 231-44.
22. Weiss RD, Mirin SM, Griffin ML, Michael JL. Psychopathology in cocaine abusers. *Changing trends. J Nerv Ment Dis* 1988; 176: 719-25.
23. Weiss RD, Mirin SM, Michael JL, Sollogub A. Psychopathology in chronic cocaine abusers. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1986; 12: 17-29.
24. Haheys AL, Wilens TE, Biederman J, Van Patten SL, Spencer T. Temporal association between childhood psychopathology and substance use disorders: findings from a sample of adults with opioid or alcohol dependency. *Psych Res* 2002; 109: 245-53.
25. Strakowski SM, Sax KW, McElroy SL, Keck PE, Hawkins JM, West SA. Psychiatric and substance abuse syndrome co-occurrence in bipolar disorder following a first psychiatric hospitalization. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 465-71.
26. American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV-TR*. Washington, DC: American Psychiatric Press, 2000.
27. Morrison JR. Bipolar affective disorder and alcoholism. *Am J Psychiatry* 1974; 131: 1130-3.
28. DelBello MP, Strakowski SM, Sax KW, et al. Familial rates of affective and substance use disorders in patients with first-episode mania. *J Affect Disord* 1999; 56: 55-60.
29. Weiss RD, Najavits LM, Greenfield SF. A relapse prevention group for patients with bipolar and substance use disorders. *J Subst Abuse Treat* 1999; 16: 47-54.
30. Weiss RD, Griffin ML, Greenfield SF, et al. Group therapy for patients with bipolar disorder and substance dependence: results of a pilot study. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 361-7.
31. Weiss RD, Kolodziej M, Griffin ML, Najavits LM, Jacobson LM, Greenfield SF. Substance use and perceived symptom improvement among patients with bipolar disorder and substance dependence. *J Affect Disord* 2004; 79: 279-83.
32. Levin FR, Hennessy G. Bipolar disorder and substance abuse. *Biol Psychiatry* 2004; 56: 738-48.
33. Salloum IM, Cornelius JR, Daley DC, Kirisci L, Himmelhoch JM, Thase ME. Efficacy of valproate maintenance in patients with bipolar disorder and alcoholism: a double-blind placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 37-45.
34. Brady KT, Sonne SC, Anton R, Ballenger JC. Valproate in the treatment of acute bipolar affective episodes complicated by substance abuse: a pilot study. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 118-21.
35. Sonne SC, Brady KT. Valproate for alcoholics with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1122.
36. Brady KT, Sonne SC, Malcolm RJ, et al. Carbamazepine in the treatment of cocaine dependence: subtyping by affective disorder. *Exp Clin Psychopharmacol* 2002; 10: 276-85.
37. Brown ES, Nejtek VA, Perantie DC, Orsulak PJ, Bobadilla L. Lamotrigine in patients with bipolar disorder and cocaine dependence. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 197-201.
38. Brown ES, Perantie DC, Dhanani N, Beard L, Orsulak P, Rush AJ. Lamotrigine for bipolar disorder and comorbid cocaine dependence: a replication and extension study. *J Affect Disord* 2006; 93: 219-22.
39. Rubio G, López-Muñoz F, Alamo C. Effects of lamotrigine in patients with bipolar disorder and alcohol dependence. *Bipolar Disord* 2006; 8: 289-93.
40. Nunes EV, McGrath PJ, Wager S, Quitkin FM. Lithium treatment for cocaine abusers with bipolar spectrum disorder. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 655-7.
41. Geller B, Cooper TB, Kai Sun MA, et al. Double-blind and placebo-controlled study of lithium for adolescent bipolar disorders with secondary substance dependency. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998; 37: 171-8.
42. Brown ES, Nejtek VA, Perantie DC, Bobadilla L. Quetiapine in bipolar disorder and cocaine dependence. *Bipolar Disord* 2002; 4: 406-11.
43. Longoria J, Brown ES, Perantie DC, Bobadilla L, Nejtek VA. Quetiapine for alcohol use and craving in bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24: 101-2.
44. Brown ES, Jeffress J, Liggin JD, Garza M, Beard L. Switching outpatients with bipolar or schizoaffective disorders and substance abuse from their current antipsychotic to aripiprazole. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 756-60.
45. Littrell KH, Petty RG, Hilligoss NM, Peabody CD, Johnson CG. Olanzapine treatment for patients with schizophrenia and substance abuse. *J Sub Abuse Treat* 2001; 21: 217-21.
46. Tsuang J, Marder SR, Han A, Hsieh W. Olanzapine treatment for patients with schizophrenia and cocaine abuse. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 1180-1.
47. Akerele E, Levin FR. Comparison of olanzapine to risperidone in substance abusing individuals with schizophrenia. *Am J Addict* 2007; 16: 260-8.
48. Smelson DA, Ziedonis D, Williams J, et al. The efficacy of olanzapine for decreasing cue-elicited craving in individuals with schizophrenia and cocaine dependence: a preliminary report. *Clin Psychopharmacology* 2006; 26: 9-12.
49. Berk M, Brook S, Trandafir AI. A comparison of olanzapine with haloperidol in cannabis-induced psychotic disorder: a double-blind randomized controlled trial. *Int Clin Psychopharmacology* 1999; 14: 177-80.
50. Gerra G, Di Petta G, D'Amore A, et al. Combination of olanzapine with opioid-agonists in the treatment of heroin-addicted patients affected by comorbid schizophrenia spectrum disorders. *Clin Neuropharmacology* 2007; 30: 127-35.
51. Sayers SL, Campbell EC, Kondrich J, et al. Cocaine abuse in schizophrenic patients treated with olanzapine versus haloperidol. *J Nerv Ment Disord* 2005; 193: 379-86.
52. Sattar SP, Grant K, Bhatia S, Petty F. Potential use of olanzapine in treatment of substance dependence disorders. *J Clin Psychopharmacology* 2003; 23: 413-5.
53. Sattar SP, Bhatia SC. Olanzapine for cocaine cravings and relapse prevention. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 969.
54. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 1978; 133: 429-35.
55. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychology* 1967; 6: 278-96.
56. Maxwell C. Sensitivity and accuracy with the visual analogue scale: a psycho-physical classroom experiment. *Br J Clin Pharmacology* 1978; 6: 15-24.
57. Sobell LC, Sobell MB. Timeline follow-back: a technique for assessing self-reported alcohol consumption. In: Litten RZ, Allen JP (eds). *Measuring alcohol consumption: psychosocial and biochemical methods*. Totowa, NJ: Humana Press, 1992.
58. Kampman KM, Pettinati H, Lynch KG, Sparkman T, O'Brien CP. A pilot trial of olanzapine for the treatment of cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend* 2003; 70: 265-73.
59. Hamilton JD, Nguyen QX, Gerber RM, Rubio NB. Olanzapine in cocaine dependence: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Addic* 2009; 18: 48-52.
60. Guardia J, Segura L, Gonzalvo B, et al. A double-blind, placebo-controlled study of olanzapine in the treatment of alcohol-dependence disorder. *Alcohol Clin Exp Res* 2004; 28: 736-45.
61. Hutchison KE, Swift R, Rohsenow DJ, Monti PM, Davidson D, Almeida A. Olanzapine reduces urge to drink after drinking cues and a priming dose of alcohol. *Psychopharmacology* 2001; 155: 27-34.
62. Hutchison KE, Wooden A, Swift RM, et al. Olanzapine reduces craving for alcohol: a DRD4 VNTR polymorphism by pharmacotherapy interaction. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 1882-8.
63. Hutchison KE, Ray L, Sandman E, et al. The effect of olanzapine on craving and alcohol consumption. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31: 1310-7.