

Depresyon Tedavisinde Aripiprazol: Bir Gözden Geçirme

Haluk A. Savaş¹, Şengül Kocamer²

ÖZET:

Depresyon tedavisinde aripiprazol: Bir gözden geçirme

Amaç: Aripiprazolün major depresyonda antidepresan tedavilere yetersiz cevap göstermiş hastalarda kullanımıyla ilgili yapılmış olan çalışmaların gözden geçirilmesi.

Yöntem: Medline/PubMed arama motorunda 'aripiprazole' ve 'depression' anahtar kelimelerini kullanarak aripiprazolün antidepresan etkinliği hakkında tarama yapıldı. Tedaviye yetersiz cevap vermiş olan depresyon hastalarında aripiprazolün etkinliğini değerlendiren 3 adet çift kör plasebo kontrollü çalışma ve bu çalışmalardan ikisinin birleştirilmiş analizi yapılarak aripiprazolün etkinlik, güvenilirlik ve tolere edilebilirliğinin değerlendirildiği 5 makale incelendi.

Sonuç: Her 3 çalışmada da aripiprazol kullanan gruptaki hastaların plaseboya oranla cevap ve iyileşme (remisyon) oranlarının anlamlı olarak yüksek olduğu, güvenli olduğu ve iyi tolere edildiği gösterilmiştir. Tedaviye cevap vermeyen hastalarda %32.4'den %46.6'ya varan cevap ve %25.4'den %36.8'e varan iyileşme oranları bildirilmiştir. Yan etkiler nedeniyle çalışmayı bırakanların oranı plaseboyla %1.1-%1.7 arasında, aripiprazol ile %2.2-%6.2 arasında bulunmuştur.

Tartışma: Tedaviye yetersiz cevap vermiş depresyonun tedavisinde ek/kuvvetlendirme olarak aripiprazol kullanımı plaseboya oranla hem cevap hem de iyileşme oranında artış sağlamaktadır. Beraberinde yan etki sıklığının az ve tolere edilebilirliğinin yüksek olması nedeniyle, tedaviye yeterli cevap vermeyen depresyonda uygulanabilir bir seçenek olarak ortaya çıkmaktadır.

Anahtar sözcükler: Aripiprazol, depresyon, tedaviye yetersiz cevap

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2010;20(Suppl. 1):S26-S30

ABSTRACT:

Aripiprazole in the treatment of depression: a review

Objective: Purpose of this study is to review the use of aripiprazole in major depressive disorder patients who showed inadequate response to antidepressant treatment.

Methods: We queried Medline/PubMed search engine for aripiprazole antidepressant activity by using 'aripiprazole' and 'depression' keywords. In this regard we identified 3 double-blind placebo-controlled studies. We reviewed 5 articles including combined analysis of two of the 3 placebo-controlled studies about the use of aripiprazole as an adjunct/augmenting agent in previously inadequately responded depressed patients concerning safety, efficacy, and tolerability of aripiprazole.

Results: In all 3 double blind studies, patients in the aripiprazole group compared to the placebo group had significantly higher response and remission rates and aripiprazole was safe and well tolerated. The response rates in the patients who failed to respond to treatment previously were 32.4% up to 46.6% and remission rates were from 25.4% up to 36.8%. Drop out rates due to side effects in placebo groups were between 1.1% and 1.7%, and in aripiprazole groups were between 2.2% and 6.2%.

Conclusion: The use of aripiprazole, as an adjunct or augmenting agent in cases with inadequate response to antidepressants, increases treatment response and remission rates compared to placebo. Along with low side effects and high tolerability rates, aripiprazole emerges as a viable option in treatment of depression with inadequate response to antidepressants.

Key words: Aripiprazole, depression, inadequate response to treatment

Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2010;20(Suppl. 1):S26-S30

¹Prof. Dr., ²Dr. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD, Gaziantep-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Prof. Dr. Haluk Savaş, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD, Şahinbey, Gaziantep-Türkiye

Telefon / Phone: +90-533-392-9616

Elektronik posta adresi / E-mail address: dr_haluksvas@yahoo.com.tr

Bağıştı beyanı:

H.A.S.: Çok sayıda ilaç firmasından bilimsel aktiviteleri karşılığı honorarium kabul etmiştir.
Ş.K.: yok.

Declaration of interest:

H.A.S.: Received honoraria for scientific activities from various pharmaceutical companies.
Ş.K.: none.

GİRİŞ

Tedaviye dirençli depresyon için özgül bir tanımlama yapılmamıştır. Yeterli doz ve sürede en az bir antidepresan tedaviye cevap vermeyenlerin dirençli olarak sayıldığı bir çalışmada tedaviye cevapsızlık oranı %60'a yakın olarak saptanmıştır (1). STAR*D çalışmasında 4 basamakta yapılan antidepresan tedaviler ile 1. basamakta tekli antidepresan tedaviye cevap gözlenmediğinde iyileşme (remisyon) oranları her basamakta daha düşük bulunmuş, özellikle ikili antidepresana cevap vermeyen hastalarda iyileşme oranının daha da düştüğü gözlenmiştir (2). Major Depresif bo-

zukluğun kalıcı tedavisi için devam eden konvansiyonel antidepresan tedaviler ile hastaların %28'inde (Hamilton Depresyon ölçeğine göre) iyileşmeye ulaşılabilmektedir (3).

Tedaviye dirençli depresyonda atipik antipsikotik kullanımını uzun süredir denenmektedir. 2007'de yapılan bir sistematik araştırma ile 10 plasebo kontrollü çalışmanın gözden geçirilmesi yapılmıştır (4). Aripiprazol, olanzapin ve risperidonun major depresyonda güçlendirme tedavisinde bir seçenek olabileceği Haziran 2008'de yayınlanan literatür taramasında bildirilmiştir (5). Aripiprazol, ABD'de tek uçlu psikotik olmayan depresyonda ekleme tedavide kullanım için FDA onay almış, ağızdan alınan

kinolon türevi bir atipik antipsikotiktir. Major depresyonu olan hastalara plasebo veya aripiprazol eklendiğinde aripiprazol eklenen hastalarda iyileşme oranının daha fazla olduğu gözlenmiştir ($p < 0.05$) (6). Dirençli tek uçlu depresyon hastalarında tedaviye aripiprazol eklenmesiyle hastaların %50'sinde tedaviye cevap, %28.6'sında iyileşme sağlanmıştır (STAR*D ölçütlerine göre) (7). Mirtazapinin yol açtığı Vucut Kitle İndeksi (VKİ) artışını önlediği gösterilmiştir (8). Yapılan ön çalışmalarda tedaviye dirençli depresyonda antidepresana aripiprazol eklenerek hastaların %50'sinde iyileşme sağlanmış ve bu durum 6 aylık tedavi sonunda da devam etmiştir (9). Altmış beş yaş üstü dirençli hastalarda da benzer iyileşme oranı gözlenmiştir (10).

Major depresyon tanısı ile SSRI verilen bir olguda premenstruel dönemde ortaya çıkan şiddet davranışları için doz artışının etkili olmadığı, ancak SSRI ile birlikte geç luteal fazda aripiprazol eklenmesinin premenstrual şiddet davranışlarında etkili olduğu bildirilmiştir (11).

Bir çalışmada duygudurum düzenleyicilere cevap vermeyen iki uçlu hastalarda aripiprazolun antidepresan etkinliği gösterilmiştir (MADRS skorlarına göre %65 cevap, %37.5 iyileşme) (12). Bununla birlikte iki uçlu depresyonda aripiprazol monoterapisinin etkinliğini değerlendiren 2 plasebo kontrollü çalışmanın metaanalizinde, aripiprazol 1 ve 6. haftada plasebodan üstünken, 8. haftada farklılık saptanmamıştır (13).

Biz bu makalede yaptığımız tarama içinde yer alan aripiprazolun major depresyondaki etkileriyle ilgili mevcut olan tüm çift kör plasebo kontrollü çalışmaları (n:3) (14-16) ve bunlardan ikisi hakkındaki etkinlik, güvenilirlik ve tahammül edilebilirlik (tolerabilite) ile ilgili yapılmış olan analizleri içeren 5 makaleyi inceledik (17-21).

YÖNTEM

Medline/PubMed arama motorunda 'aripiprazole' ve

'depression' anahtar kelimelerini kullanarak yapılan tarama ile çıkan 202 makale üzerinde çalıştık. Bu tarama 22 Şubat 2010'da yapıldı. Aripiprazolun major depresyonda ekleme (adjunct) veya kuvvetlendirme (augmentation) tedavisi ile ilgili yapılan ve sonuncusu Nisan 2009'da yayımlanmış olan üç adet çift kör plasebo kontrollü çalışmayı ve bu çalışmalardan ikisine ilişkin 5 analizi inceledik.

Plasebo Kontrollü Çift Kör Çalışmaların Verileri

Çalışmalarda aripiprazol ve plasebo alan gruptaki hasta sayıları, takip süreleri, aripiprazol dozları, MADRS skorlarına göre hastalardaki cevap ve iyileşme oranları incelenmiştir. 3 çalışmada da depresyon hastalarında MADRS skorlarındaki %50 düşme "cevap", beraberinde MADRS skorunun 10'un altında olması ise "iyileşme" (remisyon) olarak tanımlanmıştır. Bu üç çalışmadaki yöntem büyük oranda birbirine benzemektedir. Çalışmaya 18-65 yaş arasında olan, önceki antidepresan tedavilere yetersiz cevap veren hastalar alınmıştır. Çalışmaların 3 fazı bulunmaktadır. 1.si gözlem fazı, 2.si antidepresan ilaç tedavisi kullanılan 8 haftalık ileriye dönük çalışma fazı, 3.sü aripiprazol veya plasebonun eklendiği 6 haftalık çift kör çalışma fazı. Çalışmaların 2. aşamasında antidepresan dozları 3 haftaya kadar tahammül edilebilen en yüksek doza kadar çıkarılmış sonrasında sabit dozda 5 hafta devam edilmiş ve bu aşamada çalışmaya alınacak 'tedaviye yetersiz cevap veren' hasta grubu rastgele (randomize) belirlenmiştir. 3. aşamaya geçen hastalarda antidepresan tedaviye devam edilerek tedaviye plasebo ya da aripiprazol eklenmiştir. Aripiprazol dozları hastanın tahammül edilebilmesine bağlı olarak 20 mg'a kadar çıkarılmıştır. Marcus ve ark.'ın çalışmasında sitokrom p450 2D6 enzim inhibisyonunu dikkate alınarak fluoksetin ve paroksetin alanlarda aripiprazol dozunu 15 mg üzerine çıkarılmamıştır.

3 çalışmada da depresyon hastalarında MADRS skorlarındaki %50 düşme "cevap", beraberinde MADRS sko-

Tablo 1: Plasebo kontrollü 3 çalışmada 3.faza giren hastaların sayısı, tedaviyi bırakanların sayısı ve aripiprazol ortalama dozları

Araştırma	Aripiprazol n	Plasebo n	Aripiprazol terk n	Plasebo terk n	Ort. Aripiprazol dozu Mg
Berman ve ark. 2007	182.0	176.0	22.0	16.0	11.8
Marcus ve ark. 2008	191.0	190.0	29.0	28.0	11.0
Berman ve ark. 2009	177.0	172.0	30.0	23.0	10.7

runun 10'un altında olması ise "iyileşme" olarak tanımlanmıştır. Her 3 çalışmada da aripiprazol kullanan gruptaki hastaların plaseboya oranla cevap ve iyileşme oranlarının anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir. Aripiprazol ve plasebo karşılaştırmalarında tedavi sonrasındaki MADRS skorlarındaki fark Tablo 2'de gösterilmektedir.

güvenli olduğu ve iyi tahammül edilebildiği gösterilmiştir. Yan etki nedeniyle ilaçları bırakma oranı ise düşük bulunmuştur (aripiprazol ile %3, plasebo ile %1) (18). İncelediğimiz 3. plasebo kontrollü çalışmada da benzer şekilde güvenilirlik; yan etkilere, kilo artışına, vital ve laboratuvar bulgularına, elektrokardiyograma bakılarak değerlendiril-

Tablo 2: Plasebo kontrollü 3 çalışmada aripiprazol ekleme/kuvvetlendirme tedavisi ile tedaviye cevap ve iyileşme oranları

Araştırma	Tedaviye Cevap (%)		İyileşme (%)	
	Aripiprazol	Plasebo	Aripiprazol	Plasebo
Berman ve ark. 2007	33.7	23.8	26.8	15.7
Marcus ve ark. 2008	32.4	17.4	25.4	15.2
Berman ve ark. 2009	46.6	26.6	36.8	18.9

Tablo 3: İncelenen çalışmalarda bildirilen yan etki oranları

Yan etki (%)	Berman ve ark. 2007		Marcus ve ark. 2008		Berman ve ark. 2009	
	Aripiprazol	Plasebo	Aripiprazol	Plasebo	Aripiprazol	Plasebo
Akatizi	23.1	4.5	25.9	4.2	18.2	3.5
Bulanık	2.7	5.1	5.3	4.2	4	5.8
Uykusuzluk	7.7	2.3	7.4	1.6	8.5	5.2
Huzursuzluk	14.3	3.4	9.5	0.5	12.5	3.5
Halsizlik	6.0	3.4	10.1	3.7	9.1	4.7

Antidepresan tedaviye aripiprazol eklenmesinin etkinlik, güvenilirlik ve tahammül edilebilirliğini gösteren, yukarıda bahsi geçen üç çalışmadan ikisi (15,16) ile ilgili yapılan birleştirilmiş (pooled) analizlerde aripiprazol eklenmesiyle plasebo alanlara oranla MADRS skorlarında düşüşün daha fazla olduğu gösterilmiştir (-8.7, - 5.7 p<0.001). Ayrıca aripiprazol alan grupta plaseboya oranla daha fazla iyileşme sağlandığı (%25.7 > %15.4 p<0.001) ve Yeti Yitimi Ölçeğinde daha fazla düşüş sağlandığı gösterilmiştir (17).

Aynı iki çalışmanın (15,16) güvenilirlik ve tahammül edilebilirliği inceleyen birleştirilmiş analizinde (18) ise diğer psikiyatrik hastalardaki monoterapilere benzer bir tahammül edilebilirlik oranları kaydedilmiştir. Tedavi sonrası hızlı başlangıçlı yan etkilerin toplamının, aripiprazol alan grupta plaseboya oranla iki kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bu yan etkiler aripiprazol ve plasebo kıyaslamasına göre akatizi (%25-%4), uykusuzluk (%8-%2.5), halsizlik (%8-%4), bulanık görme (%6-%1), kabızlık (%5-%2), huzursuzluk (%12-%2) olarak değerlendirilmiştir (Her bir çalışma için yan etki görülme sıklığı tablo 3'de gösterilmektedir). Sonuçta, aripiprazolün major depresyonda antidepresana ek (adjunct) olarak verilmesiyle iyileşme ve cevap oranı plaseboya oranla üstün bulunmuş,

miştir (14-16). Her 3 çalışmada da yan etki nedeniyle ilaç bırakma oranının düşük olduğu bildirilmiş tedaviye aripiprazol eklenmesinin etkin ve güvenli olduğu gösterilmiştir.

Çalışmalarda yan etki nedeniyle tedaviyi bırakma oranlarını, Berman ve ark. (14) plasebo ile %1.7, aripiprazol ile %2.2, Marcus ve ark. (15) plasebo ile %1.1, aripiprazol ile %3.7, Berman ve ark.(16) plasebo ile %1.7, aripiprazol ile %6.2 olarak bildirmişlerdir.

İlk iki çalışmanın yarar-risk analizi de yapılmış ve hastalar etki ve cevap kategorisine (etkinlik ve yan etki düzeyi) göre 6 gruba ayrılmıştır. MADRS skorlarındaki değişikliğin, her bir yarar-risk kategorisine göre aripiprazol alan grupta plasebo alanlara göre daha fazla olduğu gözlenmiştir. Yarar-risk analizinin cinsiyet, yaş, vücut kitle indeksinden bağımsız olduğu saptanmış ve alınan anti-depresan tipiyle ilgili olmadığı gösterilmiştir (19).

İki çalışmanın analizinde major depresyonu olan hastalarda aripiprazolün ayrıca anksiyete ve atipik özelliklerde etkinlik ve güvenliğine bakılmıştır. Tipik depresyon, atipik depresyon, anksiyeteli ve anksiyeteli olmayan gruplarda tek tek bakıldığında her grup için plaseboya oranla aripiprazol ile daha hızlı iyileşme gözlenmiştir (20).

Metabolik yan etkilere bakıldığında ise; Berman ve

ark. (14) ve Marcus ve ark.'nın (15) çalışmalarında aripiprazol ile vücut ağırlığındaki ortalama artışın plaseboya oranla daha yüksek olduğu gösterilmiş, ancak Berman ve ark.'nın 2009 yılında yayımladıkları son çalışmalarında (16) ise kilo alımı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (+1.2 > +0.8 p=0.14). Cinsel İşlev Ölçeği ile yapılan değerlendirilmede; Berman ve ark. (14) ve Marcus ve ark. (15) cinsel işlevlerde değişiklik gözlemlenmezken, Berman ve ark.'nın (16) 2009'da yayımladıkları çalışmada (16) aripiprazol alanlarda plaseboya oranla cinsel işlevlerde anlamlı düşüş kaydedilmiştir. Marcus ve ark. (15) ve Berman ve ark. (16)'nın çalışmalarında prolaktin seviyelerine de bakılmış ve anlamlı değişiklik bulunmamıştır.

2 çalışmanın metabolik etkilerle ilgili yapılan birleştirilmiş analizinde, aripiprazol ile vücut ağırlığındaki ortalama artışın plaseboya oranla daha yüksek olduğu gösterilmiştir. (1.73>0.38 p<0.001). Ayrıca, aripiprazol alan grupta kilo alımı olan hasta oranının anlamlı olarak fazla olduğu ve bir kısmında VKİ'nin kategori değiştirdiği (normalden kiloluya, kiloludan obeze) gösterilmiştir. Diğer yandan, tedaviye aripiprazol eklenmesi bel çevresi, total kolesterol, HDL, LDL, trigliserid, açlık kan şekeri ve HbA1c düzeyinde anlamlı değişiklik oluşturmamıştır (21). İncelediğimiz 3. plasebo kontrollü çalışmada benzer şekilde total kolesterol, HDL, LDL, trigliserid, açlık kan şekerinde anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

Kaynaklar:

1. Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2003; 53: 649-659.
2. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, Niederehe G, Thase ME, Lavori PW, Lebowitz BD, McGrath PJ, Rosenbaum JF, Sackeim HA, Kupfer DJ, Luther J, Fava M. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry*. 2006; 163: 1905-1917.
3. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Warden D, Ritz L, Norquist G, Howland RH, Lebowitz B, McGrath PJ, Shores-Wilson K, Biggs MM, Balasubramani GK, Fava M; STAR*D Study Team. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care STAR*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 28-40.
4. Papakostaz George I. Shelton Richard C. Smith Juliana ; Fava Maurizio. Augmentation of antidepressants with atypical antipsychotic medications for treatment-resistant major depressive disorder: A meta-analysis . *J Clin.Psychiatry* 2007; 68: 826-831.
5. Noah S. Philip, Linda L. Carpenter, Audrey R.Tyrka, Lawrence H. Price. A Review of the Current Literature Augmentation of Antidepressants with Atypical Antipsychotics. *Journal of Psychiatric Practice* 2008;14: 34-44
6. Trivedi MH, Thase ME, Fava M, Nelson CJ, Yang H, Qi Y, Tran QV, Pikalov A, Carlson BX, Marcus RN, Berman RM. Adjunctive aripiprazole in major depressive disorder: analysis of efficacy and safety in patients with anxious and atypical features. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 1928-1936.
7. Hellerstein DJ, Batchelder S, Hylar S, Arnaout B, Corpuz V, Coram L, Weiss G. Prog . Aripiprazole as an adjunctive treatment for refractory unipolar depression. *Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32: 744-750.
8. Schüle C, Baghai TC, Eser D, Hecht S, Hermisson I, Born C, Häfner S, Nothdurfter C, Rupprecht R. Mirtazapine monotherapy versus combination therapy with mirtazapine and aripiprazole in depressed patients without psychotic features: a 4-week open-label parallel-group study. *World J Biol Psychiatry* 2007; 8: 112-122.

TARTIŞMA

Aripiprazolun antidepresan etkinliği hakkında şimdiye kadar yapılmış olan mevcut 3 çift kör plasebo kontrollü çalışma ve bunların ikisinin etkinlik, güvenilirlik, tahammül edilebilirlik ile ilgili olan analizlerini içeren makaleleri inceledik. Sonuçta; tedaviye dirençli depresyonda antidepresan tedaviye aripiprazol eklenmesi ile plaseboya oranla anlamlı oranda yüksek cevap ve iyileşme gözlenmekle beraber, sayısal olarak bakıldığında cevap (32.4-46.6) ve iyileşme (25.4-36.8) oranlarının çok yüksek olmasa da dikkate değer olduğu görülmektedir. Bu oranların düşük olmasına rağmen çalışmalara katılan hasta popülasyonu nisbeten yüksek olduğu için anlamlı sonuçlara ulaşmak istatistiksel olarak daha olanaklı olmuş olabilir. Araştırmamıza konu olan 3 plasebo kontrollü çalışmanın ikisinde ekleme (adjunctive) birinde ise kuvvetlendirme (augmentation) kullanılmaktaydı. Bu nisbi farklılıklarına rağmen bu çalışmalar bir araya getirilip "sistematik" sayılabilecek bir inceleme yapıldı. Etkinlik ve yan etkilerinin kabul edilebilir düzeyde oluşu nedeniyle yeni bir tedavi seçeneği ortaya koymakla beraber çalışma sayısının azlığı, nedeniyle diğer yeni çalışmalarla tedavi etkinliğinin desteklenmesi aripiprazolun tedaviye yeterli yanıtın oluşmadığı veya dirençli depresyon hastalarında rolünü daha net bir biçimde ortaya koyacaktır. Tedaviye dirençli hastalar için aripiprazol bir ekleme/kuvvetlendirme seçeneği olarak dikkate alınmalıdır.

9. Lenze EJ, Sheffrin M, Driscoll HC, Mulsant BH, Pollock BG, Dew MA, Lotrich F, Devlin B, Bies R, Reynolds CF 3rd. Incomplete response in late-life depression: getting to remission. *Dialogues Clin Neurosci* 2008; 10: 419-430.
10. Sheffrin M, Driscoll HC, Lenze EJ, Mulsant BH, Pollock BG, Miller MD, Butters MA, Dew MA, Reynolds CF 3rd. Pilot study of augmentation with aripiprazole for incomplete response in late-life depression: getting to remission. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 208-213.
11. Yao YC, Chiang PH, Hsiao MC, Liu CY. Effective treatment of premenstrual violence in major depression: augmentation with aripiprazole. *Chang Gung Med J* 2008; 31: 402-406.
12. Mazza M, Squillacioti MR, Pecora RD, Janiri L, Bria P, Yao YC, Chiang PH, Hsiao MC, Liu CY. Beneficial acute antidepressant effects of aripiprazole as an adjunctive treatment or monotherapy in bipolar patients unresponsive to mood stabilizers: results from a 16-week open-label trial. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9: 3145-3149.
13. Thase ME, Jonas A, Khan A, Bowden CL, Wu X, McQuade RD, Carson WH, Marcus RN, Owen R. Aripiprazole monotherapy in nonpsychotic bipolar I depression: results of 2 randomized, placebo-controlled studies. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28: 13-20.
14. Berman RM, Marcus RN, Swanink R, McQuade RD, Carson WH, Corey-Lisle PK, Khan A. The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 843-853.
15. Marcus RN, McQuade RD, Carson WH, Hennicken D, Fava M, Simon JS, Trivedi MH, Thase ME, Berman RM. The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a second multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28: 156-165.
16. Berman RM, Fava M, Thase ME, Trivedi MH, Swanink R, McQuade RD, Carson WH, Adson D, Taylor L, Hazel J, Marcus RN. Aripiprazole augmentation in major depressive disorder: a double-blind, placebo-controlled study in patients with inadequate response to antidepressants. *CNS Spectr* 2009; 14: 197-206.
17. Thase ME, Trivedi MH, Nelson JC, Fava M, Swanink R, Tran QV, Pikalov A, Yang H, Carlson BX, Marcus RN, Berman RM. Examining the Efficacy of Adjunctive Aripiprazole in Major Depressive Disorder: A Pooled Analysis of 2 Studies. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2008; 10: 440-447.
18. J. Craig Nelson, Michael E. Thase, Madhukar H. Trivedi, Maurizio Fava, Jian Han, Quynh Van Tran, Andrei Pikalov, Ying Qi, Berit X. Carlson, Ronald N. Marcus, and Robert M. Berman. Adjunctive Aripiprazole in Major Depressive Disorder: Analysis of Efficacy and Safety in Patients With Major Depressive Disorder: A Pooled Post Hoc Analysis (studies CN138-139 and CN138-163) *J Clin Psychiatry* 2009; 11: 344-352
19. Wisniewski SR, Chen CC, Kim E, Kan HJ, Guo Z, Carlson BX, Tran QV, Pikalov A. Global benefit-risk analysis of adjunctive aripiprazole in the treatment of patients with major depressive disorder. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009; 18: 965-972.
20. Trivedi MH, Thase ME, Fava M, Nelson CJ, Yang H, Qi Y, Tran QV, Pikalov A, Carlson BX, Marcus RN, Berman RM. Adjunctive Aripiprazole in Major Depressive Disorder: Analysis of Efficacy and Safety in Patients With Anxious and Atypical Features. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 1928-1936.
21. Fava M, Wisniewski SR, Thase ME, Baker RA, Tran QV, Pikalov A, Yang H, Marcus RN, Berman RM. . Metabolic assessment of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a pooled analysis of 2 studies. *J Clin Psychopharmacol* 2009; 29: 362-367

