

Langzeitergebnisse zur Therapieumstellung auf Aripiprazol im Schweizer Praxisalltag

TRACE-Extended: Treatment with Aripiprazole based on Case Experience

Die antipsychotische Behandlung von Patienten mit Schizophrenie ist häufig mit starken Nebenwirkungen und der daraus folgenden mangelnden Compliance verbunden. Viele Ärzte sind daher auf der Suche nach alternativen antipsychotischen Medikamenten.

Im vorausgegangenen Praxiserfahrungsbericht TRACE konnte bereits gezeigt werden, dass die Umstellung auf das neuartige Antipsychotikum Aripiprazol für viele Patienten mit Schizophrenie in punkto Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit schon nach zwölf Wochen signifikante Fortschritte bringt. Der vorliegende Praxiserfahrungsbericht TRACE-Extended ist die einjährige Fortführung von TRACE.

ITALO SIMEONE

Einleitung

Während für viele psychische Erkrankungen auch eine temporäre medikamentöse Versorgung ausreicht, benötigen die meisten Schizophreniepatienten lebenslange Behandlung. Eine medikamentöse Therapie sollte daher sowohl die akuten Symptome kontrollieren und damit das tägliche Leben der Betroffenen verbessern, aber auch langfristig Sicherheit bieten. Obwohl durch eine psychiatrische Behandlung in den meisten Fällen die psychotischen Symptome effektiv reduziert und kognitive Funktionen verbessert werden können, erreichen viele Patienten trotzdem keine befriedigende soziale Integration (1). Unerwünschte Nebeneffekte der aktuellen neuroleptischen Therapie, wie enorme Gewichtszunahmen, sexuelle Dysfunktionen oder extrapyramidale Symptome tragen zusätzlich zum geringen Selbstwertgefühl und zur sozialen Isolation bei und haben einen starken Einfluss auf die Compliance (2).

Ärzte und Patienten sind daher immer wieder auf der Suche nach individuell angepassten Medikationen. Die wachsende Zahl von Patienten, die im Laufe ihres Lebens Erfahrung mit mehreren unterschiedlichen antipsychotischen Behandlungen besitzen, unterstreicht diese Tendenz (3). Aber die Suche lohnt sich: In einer Reihe von Umstellungsstudien konnte gezeigt werden, dass nach dem Wechsel auf das Atypikum Aripiprazol ein deutlicher Benefit zu verzeichnen war. In der internationalen, randomisierten STAR-Studie – der jüngsten dieser Untersuchungen – wurden 555 Patienten mit Schizophrenie auf Aripiprazol (n = 284) oder auf eine Standardtherapie (n = 271) eingestellt (4, 5). In der 26-wöchigen Studie sollte neben der Wirksamkeit auch die körperliche Gesundheit und die Zufriedenheit der Patienten – die sich auf 12 Länder verteilten – evaluiert werden. Dabei zeigten sich unter Aripiprazol deutliche Vorteile: sowohl die Effektivität als auch verschiedene metabolische Parameter verbesserten sich signifikant. Zudem waren die Patienten der Aripiprazolgruppe deutlich zufriedener mit ihrer Medikation – zugleich ein Grund für die signifikante Verbesserung der Lebensqualität.

Auch in der Schweiz brachte in einer Kurzzeitbeobachtung (TRACE) die Umstellung auf Aripiprazol für viele Schizophreniepatienten klare Fortschritte in Bezug auf Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit (3). Die Hoffnungen, die von den Patienten und deren Ärzten in einen Therapiewechsel gesetzt wurden, hatten sich in den meisten Fällen nach Ende der zwölfwöchigen Beobachtungszeit erfüllt. Beispielsweise sahen rund zwei Drittel der Teilnehmer ihre Erwartungen in Bezug auf eine verbesserte Positiv- als auch Negativsymptomatik erfüllt. Auch in Hinblick auf affektive und kognitive Symptome trat in der Mehrheit der Fälle eine Besserung ein. Wichtiges Anliegen der meisten Patienten war jedoch eine bessere Verträglichkeit der Medikation – ein Wunsch, der bei 78 Prozent der Teilnehmer in relativ kurzer Zeit Realität wurde. Aber kann man diese positiven Daten auf eine dauerhafte Therapie übertragen? Ist die deutliche Besserung der Lebensqualität ein nachhaltiger Zustand? Das Ziel der vorliegenden Untersuchung (TRACE-Extended) war es, den Therapiewechsel zu Aripiprazol über einen längeren Zeitraum wissenschaftlich zu begleiten und damit weitere Informationen zur Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit für Schweizer Ärzte und Patienten auf dem Weg zu einer optimalen Therapie zu erhalten.

Material und Methoden

Als Anschlussuntersuchung an TRACE (12-wöchige Beobachtung nach Umstellung von verschiedenen Antipsychotika auf Aripiprazol) haben wir versucht, Langzeitdaten zum weiteren Therapieverlauf zu erhalten. Hierzu wurden in der ganzen Schweiz in einem zwölfmonatigen Zeitraum ab März 2005 unter der Obhut von 48 Psychiaterinnen und Psychiatern insgesamt 108 Patienten (54% weiblich, 46% männlich) eingeschlossen. Von den Patienten hatten 94 eine F2-Diagnose (Schizophrenie oder schizotype und wahnhaftige Störungen) und 14 eine F3-Diagnose (affektive Störungen). Es wurden sowohl Patienten in der Erhaltungsphase als auch mit akutem Rezidiv berücksichtigt.

85 Prozent der Patienten mit F2 erhielten eine Dosierung von 15 mg/Tag, die übrigen aus dieser Gruppe 10 mg/Tag (7%), 30 mg/Tag (5%) oder anderes (2%). Während der zu TRACE gehörenden ersten Visite (V1) füllten die Ärzte gemeinsam mit den Patienten einen ausführlichen Fragebogen zu Diagnose (ICD-10), Vorbehandlungen, Dosierung, Body-Mass-Index (BMI) und Therapieziel aus. Über den standardisierten Short-Form-SF-12-Score-Fragebogen wurde die Lebensqualität gemessen (6, 7). Auch der BPRS-Extended (Brief Psychiatric Rating Scale) wurde erfasst (8). Während einer optionalen Visite (V4) sechs Monate nach Beginn von TRACE-Extended und während einer Abschlussvisite (V5) nach zwölf Monaten wurden Daten zu Dosierung, Kombinationstherapie, Wirksamkeit, BPRS-Extended, Umstellungsrate, Verträglichkeit, BMI und Lebensqualität erhoben. Die Patienten wurden zur Bestimmung des Body-Mass-Index (BMI) zu Beginn und zum Ende der Untersuchung in folgende vier Kategorien eingeteilt: untergewichtig (BMI ≤ 18,5), normalgewichtig (BMI 18,5 bis 24,9), präadipös (BMI 25 bis 29,9) und adipös, Grad 1-3 (BMI ≥ 30). Sämtliche statistische Tests wurden mit der Statistiksoftware SPSS 13 erstellt. Folgende statistische Tests wurden durchgeführt: gepaarter t-Test, gepaarter Wilcoxon-Signed-Rank-Test und der Chiquadrat-Test.

Ergebnisse

Vorbehandlung und Gründe für die Umstellung

Von den 94 teilnehmenden Patienten hatten zu Beginn der Untersuchung 97 Prozent mindestens eine antipsychotische Vorbehandlung hinter sich. Von diesen hatten 75 Prozent zuvor zwei oder mehr unterschiedliche Antipsychotika ausprobiert, 34 Prozent hatten sogar vier oder mehr Medikamente getestet. Dabei wurden an den Wechsel zu Aripiprazol von den Ärzten und Patienten unterschiedliche Erwartungen verknüpft. Das wichtigste Therapieziel war für 82 Prozent aller Patienten eine allgemein bessere Verträglichkeit der neuen Medikation, gefolgt von weniger Negativsymptomen (39%), weniger Positivsymptomen (38%), Verbesserung der kognitiven (31%) und depressiven Symptomatik (25%) sowie einer Compliance-Verbesserung (15%). Die hohen Erwartungen an eine günstigere Verträglichkeit konzentrierten sich vor allem auf das Körpergewicht: Für 76 Prozent war die Stabilisierung des Gewichts ein wichtiges Ziel (Abbildung 1). Vor allem

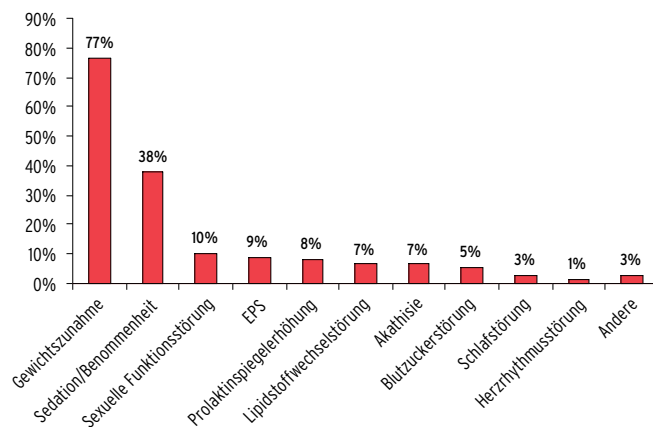


Abbildung 1: Verträglichkeit als Therapieziel bei Behandlungsumstellung auf Aripiprazol. Eine Gewichtsreduktion hatte die klar höchste Priorität (n = 77).

85 Prozent der Patienten mit F2 erhielten eine Dosierung von 15 mg/Tag, die übrigen aus dieser Gruppe 10 mg/Tag (7%), 30 mg/Tag (5%) oder anderes (2%). Patienten, die zuvor mit Clozapin (88%) und Olanzapin (91%) behandelt wurden erhofften sich hier Besserung. Aber auch 60 Prozent der zuvor mit Quetiapin, 58 Prozent der mit Amisulprid und 58 Prozent der mit Risperidon behandelten Patienten äusserten die Erwartung, ihr Körpergewicht stabilisieren zu können. Gleichzeitig wollten 38 Prozent durch eine Therapieumstellung ihre Sedierung und Benommenheit verringern. Diesen Wunsch hatten hauptsächlich Patienten, die mit Clozapin (75%) und Quetiapin (60%) behandelt wurden, geäussert. 11 Prozent der Teilnehmer erhofften sich zudem weniger sexuelle Funktionsstörungen.

Verbesserung der Symptomatik

Wurden die Erwartungen erfüllt? 38 Prozent (n = 36) der Patienten hatten gehofft, dass sich ihre Positivsymptomatik unter Aripiprazol verbessern würde. Bei 61 Prozent war dies tatsächlich der Fall (36% in einem «viel besseren» und 25 Prozent in einem «besseren» Zustand), 28 Prozent befanden sich zum Untersuchungsende in einem stabilen und nur 6 Prozent in einem schlechteren Zustand gegenüber der Ausgangssituation. Ganz ähnlich auch die Ergebnisse bei den Patienten, die sich zu 39 Prozent (n = 37) Hoffnungen auf eine Verbesserung der Negativsymptomatik gemacht hatten: Bei 68 Prozent wurde das Therapieziel mit der Bewertung «besser» oder «viel besser» erreicht, und nur bei 3 Prozent war es «schlechter». Von den Teilnehmern, die Erwartungen in eine verbesserte Kognition setzten (n = 30), wurden nach Ablauf der Untersuchungszeit 61 Prozent als «besser» oder «viel besser» eingestuft, bei 33 Prozent blieb der kognitive Zustand stabil. Kein einziger dieser Patienten zeigte nach der 15-monatigen Behandlung schlechtere kognitive Leistungen. Auch die klare Verminderung affektiver Symptome war für ein Viertel der Patienten (n = 23) ein wichtiges Therapieziel – bei 57 Prozent wurde dies tatsächlich erreicht, der Zustand bei 39 Prozent der Patienten blieb stabil. Entsprechend günstig entwickelte sich der BPRS-E(-total)-Score, der sich von 60,5 bei Beobachtungsbeginn auf 39,4 zum Zeitpunkt der letzten Visite hochsignifikant verminderte (n = 82, p > 0,001, Abbildung 2).

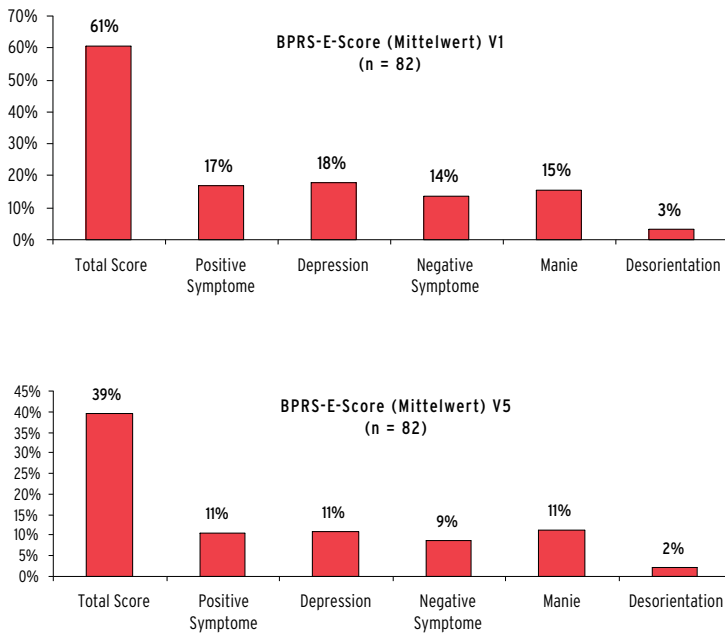


Abbildung 2: Antipsychotische Wirksamkeit nach Therapieumstellung. Signifikante Verminderung des BPRS-E-Score in allen Kategorien (n = 82, p < 0,001).

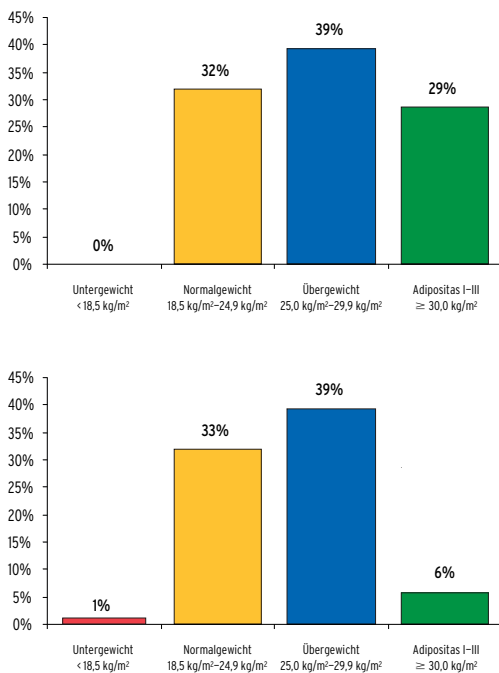


Abbildung 3: Gewichtsveränderung im Lauf der Beobachtung. Signifikante Verminderung des BMI (n = 94, p < 0,01).

Stabilisierung des Körpergewichts

Während zu Beginn der Beobachtung noch 29 Prozent der Patienten unter Adipositas litten (BMI ≥ 30), waren es zum Zeitpunkt der letzten Visite nur 20 Prozent (Abbildung 3). Der Anteil der Patienten mit Normalgewicht (BMI < 25) war dagegen nahezu konstant geblieben (V1: 32%, letzte Visite: 33%),

ebenso der Prozentsatz von Teilnehmern mit mildem Übergewicht (BMI 25 bis 29,9) (Tabelle 3). Der durchschnittliche BMI hatte sich während der über ein Jahr andauernden Untersuchung von 28,1 auf 27,4 signifikant reduziert (n = 85; p < 0,01).

Verträglichkeit und Medikation

Von den 94 Patienten, die an TRACE-Extended teilgenommen hatten, bewerteten 84 Prozent nach Ende der Beobachtung die Verträglichkeit von Aripiprazol als sehr gut (61%) oder gut (23%). Für 3 Prozent war die Verträglichkeit akzeptabel und für weitere 3 Prozent unbefriedigend. 10 Prozent machten hier keine Angaben. Bei 75,5 Prozent der Teilnehmer traten keine unerwünschten Nebenwirkungen auf. 24,5 Prozent litten unter Nebenwirkungen (Mehrfachnennungen waren möglich), vor allem unter psychomotorischen Aktivierungen (9%), Schlafstörungen (9%), Schwindel (3%), Müdigkeit (3%), Übelkeit (2%), Angst (1%) oder anderem (19%).

In einigen Fällen wurde während der Untersuchung die Dosierung verändert. 40 Prozent der Teilnehmer hielten an der anfangs gewählten Dosierung fest, bei 17 Prozent wurde sie erhöht und bei 21 Prozent erniedrigt (21% keine Angabe). Die jeweils verwendeten Dosierungen (10, 15 und 30 mg/Tag) wurden in den meisten Fällen bei der Abschlussbeurteilung positiv oder sehr positiv beurteilt. Im Laufe der Therapie wurden immer weniger Antipsychotika in Komedikation zu Aripiprazol eingesetzt (Abbildung 4). Während anfangs nur 56 Prozent eine Aripiprazol-Monotherapie erhielten, erhöhte sich dieser Anteil signifikant im Laufe der über einjährigen Praxiserfahrung auf 72 Prozent (n = 74, p < 0,01). Entsprechend sank der Anteil an anderen Substanzen in Komedikation von 39 (V1) auf 26 Prozent zum Zeitpunkt der Abschlussvisite.

Lebensqualität

Bei 94 Patienten wurde zum Zeitpunkt der Abschlussvisite eine Beurteilung der Lebensqualität und des Gesundheitszustands mittels der standardisierten SF12-Skala durchgeführt und diese dann mit den zu Beginn von TRACE (V1) durchgeführten Werten dieser Personen verglichen. Dabei hatte sich die Lebensqualität der Patienten signifikant verbessert (Abbildung 5). Der durchschnittliche SF12-Wert der körperlichen Summenskala lag bei der ersten Visite bei 45,3, 15 Monate später (V5) hatte er sich auf 50,4 hochsignifikant verbessert (n = 82, p < 0,001). Auch die psychische Summenskala verbesserte sich signifikant: Der durchschnittliche SF12-Wert erhöhte sich hier im Laufe der Beobachtungszeit von 35,8 (V1) auf 45,9 (V5) (n = 82, p < 0,001).

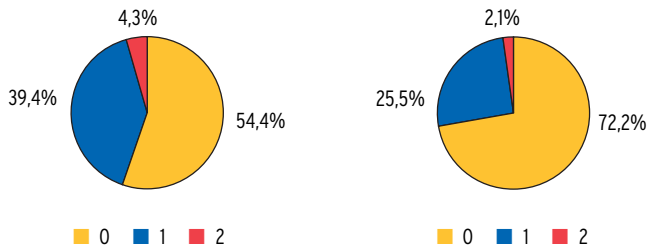


Abbildung 4: Anzahl der Antipsychotika als Komedikation. Im Laufe der Therapie wurden immer weniger Antipsychotika in Komedikation zu Aripiprazol eingesetzt (n = 74, p < 0,01).

Diskussion

Der Praxiserfahrungsbericht TRACE-Extended ist eine Fortführung des zwölfwöchigen gesamtschweizerischen Datenerhebungsprogramms TRACE bei niedergelassenen Psychiatern. In der vorliegenden Untersuchung wurde nun gezeigt, dass durch eine Umstellung auf Aripiprazol bei Patienten mit schizophrenen Störungen auch über einen längeren Zeitraum die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit der antipsychotischen Behandlung erhalten bleibt oder sich sogar verbessert. Dabei wurden die in der Kurzzeituntersuchung TRACE gewonnenen positiven Ergebnisse auch in der insgesamt 15 Monate dauernden vorliegenden Arbeit nachhaltig bestätigt. Bemerkenswerterweise stand vor Beginn dieser Langzeitbeobachtung für die Patienten nicht, wie in der vor einigen Jahren durchgeführten multinationalen Aripiprazol-BETA-Studie, die Verbesserung der psychotischen Symptomatik im Zentrum der Erwartungen (9). Entscheidend war für vier Fünftel aller Teilnehmer die bessere Verträglichkeit der Medikation. Und auch hier wurde eine eindeutige Präferenz offenbar: die Stabilisierung und wenn möglich die Normalisierung des Körpergewichts. Während früher die durch Antipsychotika bedingte Gewichtszunahme viel eher als eine zu tolerierende Nebenwirkung hingenommen wurde, weiss man heute, dass die Entwicklung des Körpergewichts unter einer solchen Therapie von besonders grosser Bedeutung ist. Denn erst in den vergan-

genen Jahren wurden die psychosozialen, aber auch die physiologischen Folgen dieses Problems in ihrer ganzen Tragweite erkannt. Durch Fettleibigkeit droht die soziale Stigmatisierung und als deren Konsequenz eine starke Beeinträchtigung des Lebensgefühls. Beides kann einen stark negativen Einfluss auf die Compliance der Patienten haben (10, 11, 12). Auf der anderen Seite erhöhen sich die mit starkem Übergewicht verbundenen kardiometabolischen Risiken wie Hypertonie, Schlaganfall, koronare Herzkrankheit und Typ-2-Diabetes (13–16). Dabei ist der Zusammenhang zwischen Schizophrenie und dem vermehrten Auftreten von Typ-2-Diabetes schon seit längerem bekannt (17, 18). Das Fatale dabei: Der erhöhte Blutzucker wird möglicherweise nicht nur durch die Gewichtssteigerung verursacht, sondern auch durch direkte diabetogene Einwirkungen gewisser Antipsychotika (19, 20). Epidemiologische Studien zeigen, dass ein Diabetes mellitus eher bei atypischen als bei klassischen Neuroleptika auftritt. Innerhalb der Atypika führen vor allem die Substanzen Clozapin und Olanzapin zu einer starken Gewichtszunahme und zu Veränderungen der Glukosehomöostase (21, 22, 23). Laut einer neueren Übersicht trat in den meisten Fällen der Diabetes bereits innerhalb von Tagen bis Wochen nach Therapiebeginn mit diesen Antipsychotika auf, nach Absetzen der Medikation war dies jedoch zumeist reversibel (23).

Neben der Induktion von Insulinresistenzen werden gewichtssteigernde Antipsychotika der neuen Generation auch mit atherogenen Lipidprofilen in Verbindung gebracht. In diesem Zusammenhang existieren zwischen den Präparaten enorme Unterschiede. In einer Studie aus Kalifornien wurden über 5000 Patienten untersucht, die mit unterschiedlichen antipsychotischen Monotherapien behandelt wurden (24). Dabei wiesen Schizophrenieerkrankte, die auf Aripiprazol oder Ziprasidon eingestellt waren, ein deutlich geringeres Hyperlipidämierisiko auf als Patienten, die mit Clozapin, Quetiapin, Risperidon und Olanzapin behandelt worden waren.

Kommen bei Schizophreniepatienten mehrere mit Übergewicht verbundene kardiovaskuläre Risikofaktoren und auch

Störungen im Lipid- und Glukoseprofil zusammen, ist die Gefahr gross, ein metabolisches Syndrom zu entwickeln. Aripiprazol bestätigte in einer ganzen Reihe von Studien seine minimalen mittleren gewichtsverändernden Eigenschaften (25, 16). In einer 26-wöchigen Untersuchung nahmen die Schizophreniepatienten unter Olanzapin durchschnittlich 4,23 kg zu, während die Vergleichsgruppe unter Aripiprazol sogar eine durchschnittliche Gewichtsabnahme um 1,37 kg vorwies (p < 0,001) (16). Eine neuere Langzeitstudie bestätigt solche Ergebnisse: Schizophreniepatienten wurden über 52 Wochen entweder mit Aripiprazol (15–30 mg/ Tag, n = 104) oder mit Olanzapin (10–20 mg/Tag, n = 110) behandelt (25). Bei ähnlich guter antipsychotischer Wirksamkeit (Positiv- und Negativsymptomatik, PANSS-Score) war Olanzapin im Vergleich zu

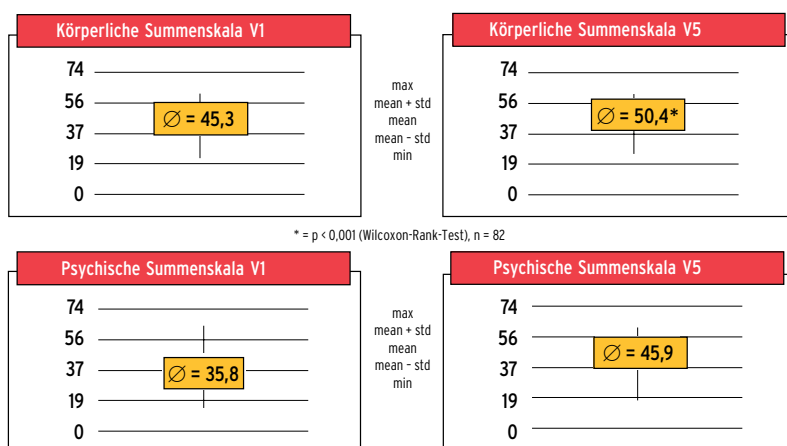


Abbildung 5: Die Lebensqualität wurde mit der SF12-Skala gemessen. Sowohl körperliche als auch die psychische Summenskala verbesserte sich von V1 zu V5 statistisch hochsignifikant.

Aripiprazol durchschnittlich mit einer signifikant stärkeren Gewichtszunahme assoziiert (plus 2,54 kg, $p < 0,001$). Gleichzeitig zeigten die Patienten unter Aripiprazol bei Total-Cholesterin-, LDL- und HDL-Werten ein deutlich günstigeres Lipidprofil. Auch auf die Blut-Glukose-Spiegel hatte die Aripiprazolbehandlung keinen Effekt, was in Übereinstimmung mit anderen Untersuchungen steht (10, 16). Stark übergewichtige beziehungsweise adipöse Patienten profitieren, was die Gewichtsreduktion angeht, von einer Behandlung mit Aripiprazol (26). Dies wurde im vorliegenden Praxiserfahrungsbericht durch die deutliche Verminderung des Anteils adipöser Patienten bestätigt. Wichtiges Ergebnis dieser Arbeit: Es handelt

Neben solch günstigen Resultaten bezüglich kardiometabolischer Parameter bleibt die gute antipsychotische Wirksamkeit das Fundament einer erfolgreichen Therapie. Wichtiges Ziel des Medikationswechsels in der vorliegenden Arbeit war daher auch die Verbesserung der Positiv- und Negativsymptomatik. Tatsächlich zeigten sich die antipsychotischen Eigenschaften von Aripiprazol auch im langfristigen Einsatz auf stabil hohem Niveau. Sowohl die Positiv- als auch die Negativsymptomatik verbesserte sich bei knapp zwei Drittel der Patienten im Vergleich zum vorhergehenden Zustand deutlich. Während für die guten Ergebnisse in Hinblick auf die Positivsymptomatik kürzere Beobachtungszeiten ausreichen, scheinen für die Be-

TRACE-Extended: das Wichtigste kurz gefasst

- 94 Patienten mit einer ICD10-F2-Diagnose (Schizophrenie oder schizotypen und wahnhaften Störungen) wurden von Schweizer Praxispsychiatern mit Aripiprazol behandelt.
- 97 % der Teilnehmer wiesen zu Beginn eine antipsychotische Vorbehandlung mit zumeist mehreren Antipsychotika auf. Nach der Umstellung erhielten 85 Prozent dieser Patienten eine Dosierung von 15 mg Aripiprazol/Tag, die anderen 10 mg/Tag oder 30 mg/Tag. Wurden am Anfang noch vermehrt andere Neuroleptika als Komedikation zu Aripiprazol verabreicht, reduzierte sich dies im Lauf der Behandlung signifikant.
- Das von den Patienten und Ärzten am häufigsten genannte Therapieziel war eine im Vergleich zur bisherigen Behandlung bessere Verträglichkeit der Medikation. Der hier mit Abstand grösste Wunsch war die Stabilisierung des Körpergewichts, gefolgt von der Verminderung der Benommenheit. Aber auch bei der Negativ- und Positivsymptomatik, der kognitiven Symptomatik, der depressiven Symptomatik und hinsichtlich der Compliance erhoffte man sich durch die neue Behandlung Fortschritte.
- Die Ergebnisse zeigen, dass bei deutlich mehr als der Hälfte der Patienten eine Verbesserung der Symptomatik eintrat. Entsprechend günstig veränderte sich der BPRS-Total-Score von 60,5 bei Beobachtungsbeginn auf 39,4 bei Untersuchungsende ($p < 0,001$). Der BMI als Mass für das Körpergewicht reduzierte sich unter Aripiprazol von 28,1 auf 27,4 signifikant ($p < 0,01$). Dabei verringerte sich der Anteil deutlich adipöser Patienten (BMI > 30) von 29 auf 20%. Die Verträglichkeit wurde von 84% der Patienten als «sehr gut» oder «gut» bewertet.
- 24,5% der Teilnehmer verzeichneten Nebenwirkungen, vor allem psychomotorische Aktivierungen, Schlafstörungen, Schwindel, Müdigkeit und Übelkeit. Ohne Nebenwirkungen blieben 75,5%.
- Die Lebensqualität der Patienten, gemessen anhand der durchschnittlichen SF12-Summenskala, verbesserte sich im Laufe der Beobachtungszeit sowohl im körperlichen als auch im psychischen Bereich hochsignifikant ($p < 0,001$).

sich dabei nicht nur um einen kurzfristig günstigen Effekt, wie er bereits in TRACE offenbar wurde, sondern um eine nachhaltige Verbesserung des Gewichtsprofils. Auch der durchschnittliche BMI der Teilnehmer hatte sich im Laufe der einjährigen Therapie signifikant reduziert.

wertung von hartnäckigen Negativsymptomen Langzeituntersuchungen relevanter zu sein (24). In der schon erwähnten multizentrischen Langzeitstudie zeigten beide Atypika nach Ende der Therapie hinsichtlich der Negativ- als auch der Positivsymptome (PANSS) ähnliche Verbesserungen (Aripiprazol $-7,94$; Olanzapin $-7,36$) (25). Allerdings traten unter Aripiprazol signifikant weniger unerwünschte Nebenwirkungen auf.

Schliesslich wurden in der vorliegenden Untersuchung auch die affektiven Symptome sowie die kognitiven Leistungen bei zwei von drei Betroffenen nach der Umstellung spürbar besser. Bei etwa einem Drittel blieben affektive Symptome und kognitive Leistungen im Verhältnis zum vorherigen Zustand ungefähr identisch, und nur ein geringer Teil der Patienten befand sich im Vergleich zur Ausgangssituation in einem schlechteren Zustand. Gerade die Fortschritte im kognitiven Bereich eröffnen den Patienten, beispielsweise im Berufsleben, neue Möglichkeiten.

Liebermann (2004) vermutet, dass Sicherheit und Verträglichkeit diejenigen Aspekte der Schizophrenietherapie seien, bei denen partielle Dopaminantagonisten möglicherweise den grössten unmittelbaren Nutzen für die Patienten böten (27). In TRACE-Extended gaben zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung über 80 Prozent der Schizophrenie-Patienten an, Aripiprazol gut oder sehr gut vertragen zu haben. Unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen traten bei drei Viertel der Teilnehmer nicht auf. Die häufigsten dieser unerwünschten Ereignisse waren innere Unruhe, Schlafstörungen, Schwindel, Müdigkeit oder Übelkeit. Auch die Auswertung zweier Studien speziell in Hinblick auf Nebenwirkungen ergab, dass Aripiprazol allgemein gut vertragen wird. Die dort am zahlreichsten für Aripiprazol genannten unerwünschten Ereignisse wie Schlaflosigkeit, Agitation, Kopfschmerzen und Angst traten auch unter Risperidon, Haloperidol und Plazebo am häufigsten auf (27, 28).

Allerdings kam es bei den mit Aripiprazol behandelten Patienten seltener zu Akathisie, Somnolenz und extrapyramidalen Symptomen als unter Haloperidol und seltener zu Akathisie, Somnolenz und Tachykardien als unter Risperidon. Trotzdem können Schlaflosigkeit und eine gewisse Akathisie, gerade in den ersten Wochen der Aripiprazolbehandlung, immer wieder Probleme bereiten. In vielen Fällen ist es möglich, die Beschwerden durch entsprechende Dosisanpassungen zu lindern. Auf der anderen Seite freuen sich viele Patienten über die neue Wachheit und ihre wiedergewonnene Aktivität, die durch die antisedierende Wirkung von Aripiprazol hervorgerufen wird.

Andere Antipsychotika spielten im Verlauf der vorliegenden Untersuchung eine immer geringere Rolle, denn während der einjährigen Untersuchung wurde eine zunehmende Tendenz weg von der Kombinationstherapie hin zur Aripiprazolmonotherapie festgestellt. Möglicherweise trugen die positiven Ergebnisse der Behandlung mit Aripiprazol dazu bei, sich von den alten, als Komedikation verwendeten Antipsychotika zu verabschieden. Als Hinweis darauf, dass die Betroffenen hinsichtlich der Wirksamkeit und Verträglichkeit klare Fortschritte spürten, kann auch die deutliche Verbesserung der Lebensqualität der Patienten gewertet werden. Sie ist dazu geeignet, die Compliance zu steigern und das gegenseitige Vertrauen von Arzt und Patient zu festigen.

Fazit

Die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Aripiprazol ist auch bei einer Langzeitbehandlung von Patienten mit Schizophrenie gewährleistet. Die TRACE-Extended-Untersuchung konnte in den meisten Fällen zeigen, dass ein Therapiewechsel im Vergleich zum Ausgangszustand klare Vorteile bringt. Neben der Wirksamkeit, scheint für die Schweizer Patienten und Ärzte die Verträglichkeit der Medikation eine immer wichtigere Rolle zu spielen, da die höchsten Erwartungen in die Reduktion der Körpergewichtszunahme gesetzt wurden. Die positiven Resultate nach der Umstellung auf Aripiprazol kumulierten in einer langfristigen Verbesserung der Lebensqualität. ■

Kontaktadresse:

PD Dr. med. Italo Simeone
Spécialiste en Psychiatrie et Psychothérapie FMH
Ancien Privat Docent, Genève
Ancien Médecin-chef, Genève, Lausanne
Rue du Conseil-Général 10
1205 Genève
Tél. 022-321 54 94
Fax 022-321 54 92

Interessenlage: Der Praxiserfahrungsbericht wurde finanziell unterstützt von Bristol Myers Squibb.

Literatur:

- Mubarak AR: Social functioning and quality of life of people with schizophrenia in the northern region of Malaysia. 2005; *AeJAMH* (Vol 4) 3: 1-10.
- Thomas P: The stable patient with schizophrenia – from antipsychotic effectiveness to adherence. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2007; 17 (Suppl.2), 115-122.
- Dubuis et al.: Therapieumstellung auf Aripiprazol im Schweizer Praxisalltag (TRACE: TReatment with Aripiprazole based on Case Experience). *Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie* 158 3/2007.
- Kerwin et al.: A multicentre, randomized, naturalistic, open-label study between aripiprazole and standard of care in the management of community-treated schizophrenic patients. *Schizophrenia Trial of Aripiprazole: (STAR) study.* *Eur Psychiatry.* 2007 Jun 5; [Epub ahead of print].
- Fajolini A, Goracci A: The long term - Maximising potential for rehabilitation in patients with schizophrenia. *J. Euroneuro* 2007; 17: 123-129.
- Igl W. et al.: Empirische Befunde zur Änderungssensitivität des SF-12. In: *Lebensqualität: Nützlichkeit und Psychometrie des Short-Form-12/36 in der medizinischen Rehabilitation.* Ed. by M. Maurischat, M. Morfeld and M. Bullinger. 2004, S. 79-90. Lengerich: Pabst.
- Bullinger M, Kirchberger I: Fragebogen zum Allgemeinen Gesundheitszustand SF12. 2000. Hogrefe.
- Velligan D et al.: Brief psychiatric rating scale expanded version: How do new items affect factor structure? *Psychiatry Res* 2005; 135 (3): 217-228.
- Tandon et al.: A prospective, multicenter, randomized, parallel-group, open-label study of aripiprazole in the management of patients with schizophrenia or schizoaffective disorder in general psychiatric practice: Broad Effectiveness Trial With Aripiprazole (BETA). *Schizophr Res.* 2006 May; 84(1): 77-89. Epub 2006 Feb 14.
- Pigott TA, Carson W, Saha A, Torbeyns A, Stock E, Ingenito G: Aripiprazole for the Prevention of Relapse in Stabilised Patients with chronic Schizophrenia: A placebo-controlled 26-Week Study. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 1048-1056.
- Kurzthaler I, Fleischhacker WW: The clinical implications of weight gain in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (suppl 7): 32-27.
- Allison DB, Mentore JL, Heo M et al.: Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1686-1696.
- Aronne LJ: Epidemiology, morbidity and treatment of overweight and obesity. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(suppl 23): 13-22.
- Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA et al.: Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA* 2003; 289: 76-79.
- Kannel WB, Wilson PW, Nam BH et al.: Prevalence of Obesity as a coronary risk factor. *Am J Cardiol* 2002; 90: 697-701.
- McQuade RD, Stock E, Marcus R et al.: A comparison of weight change during treatment with Olanzapine or Aripiprazole: Results from a randomized, double-blind study. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 (suppl 18): 47-56.
- Kohen D: Diabetes mellitus and schizophrenia: historical perspective. *The British Journal of Psychiatry* (2004); 184: 64-66.
- Rouillon F, Sorbara F: Schizophrenia and diabetes: epidemiological data. *Eur Psychiatry.* 2005 Dec; 20 Suppl 4: 345-348.
- Lindenmayer JP, Czobor P, Volavka J et al.: Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 290-296.
- Ebenbichler CF, Laimer M, Eder U et al.: Olanzapine induces insulin resistance: results from a prospective study. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 1436-1439.
- Kinon BJ, Basson BR, Gilmore JA et al.: Long-term olanzapine treatment: weight change and weight-related health factors in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 92-100.
- Meyer JM.: A retrospective comparison of weight, lipid, and glucose changes between risperidone- and olanzapine-treated inpatients: metabolic outcomes after 1 year. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 425-433.
- Engl J et al.: Metabolische Nebenwirkungen von Antipsychotika der neuen Generation. *Wiener Klinische Wochenschrift.* 2006; Vol 118 (7-8): 196-206.
- Weiden PJ: Switching in the era of atypical antipsychotics. An updated review. *Postgraduate Medicine* 2006; Sep; Spec No: 27-44.
- Chrzanowski WK et al.: Effectiveness of long-term aripiprazole therapy in patients with acutely relapsing or chronic, stable schizophrenia: a 52-week, open-label comparison with olanzapine. *Psychopharmacology.* 2006; Dec; 189 (2): 259-266. Epub 2006 Oct 21.
- Kasper S, Lerman MN, McQuade RD et al.: Efficacy and safety of aripiprazole vs. haloperidol for long-term maintenance treatment following acute relapse of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2003; 6: 325-337.
- Lieberman JA: Partielle Dopamin-Agonisten. *CNA Drugs* 2004; 18 (4): 251-267.
- Marder SR, McQuade RD, Stock E et al.: Aripiprazole in the treatment of schizophrenia: safety and tolerability in short-term, placebo-controlled trials. *Schizophr Res* 2003; 61 (2-3) 123-136.