

Subjektives Wohlbefinden schizophrener Patienten unter Flupentixoldecanoat

Analyse der kombinierten Daten zweier nichtinterventioneller Studien

Carsten Steinmann, Wasserburg, Thomas Glaser, Leverkusen, Klaus Hechenbichler, Oberhaching, und Gerd Laux, Wasserburg

Im Rahmen einer modernen antipsychotischen Therapie kommt neben der wirksamen und verträglichen Behandlung schizophrener Symptomatik auch den Aspekten Lebensqualität und subjektives Wohlbefinden der Patienten eine zunehmende Bedeutung zu. Dies näher zu beleuchten war Ziel der vorliegenden Analyse der kombinierten Daten zweier nichtinterventioneller Studien mit Flupentixoldecanoat (Fluanxol® Depot, FD). Analysiert wurden die Daten von 489 Patienten, die über 12 Wochen mit FD behandelt wurden. Das subjektive Wohlbefinden wurde mithilfe der Kurzform des „Subjective Wellbeing under Neuroleptic Treatment“-Fragebogens (SWN-K) erfasst. Die Studienpopulation hatte ein mittleres Alter von 43,9 Jahren, eine mittlere Erkrankungsdauer von 9,9 Jahren und war gemäß Clinical Global Impression (CGI) bei Studienbeginn mittel bis schwer krank. Der größte Teil (85,7 %) war antipsychotisch vorbehandelt (überwiegend mit Risperidon [31,5 %] oder Olanzapin [27,4 %]; 7,2 % der vorbehandelten Patienten erhielten bereits Flupentixol). Die meisten Patienten waren nicht berufstätig (81,8 %). Die nicht vorbehandelten Patienten (n = 70) zeigten im Studienverlauf einen statistisch signifikanten Anstieg des SWN-K-Summenwerts um durchschnittlich 23,7 Punkte. Die mit anderen Antipsychotika Vorbehandelten (n = 382) wiesen einen signifikanten Anstieg um 15,6 Punkte auf, während bei den

mit FD vorbehandelten Patienten (n = 30) der Ausgangswert bereits um durchschnittlich mehr als 25 Punkte signifikant höher war und nicht weiter anstieg. Patienten, die den größten Zuwachs im SWN-K-Summenwert zeigten, waren zu einem höheren Anteil berufstätig, wiesen eine kürzere Krankheitsdauer, eine niedrigere Gesamtdosis sowie ein niedrigeres Körpergewicht auf und zeigten eine gute Abschlussbeurteilung und eine Verbesserung des Krankheitsbilds. Die Daten zeigen, dass das subjektive Wohlbefinden schizophrener Patienten im Verlauf einer Pharmakotherapie mit FD von den individuellen Charakteristika der Patienten und dem Krankheitsverlauf beeinflusst wird.

Schlüsselwörter: Antipsychotikum, Schizophrenie, Depot, Flupentixol, nichtinterventionelle Studie

Psychopharmakotherapie 2013;20:22–30.

Die pharmakotherapeutische Behandlung schizophrener Patienten ist durch eine Vielzahl heute verfügbarer Antipsychotika (AP) der 1. und 2. Generation und durch das in den vergangenen Jahrzehnten stark gewachsene Verständnis des Krankheitsbilds der Schizophrenie zu einem unverzichtbaren Bestandteil in der Therapie der Schizophrenie geworden. Das schließt sowohl die Kurz- wie auch die Langzeitbehandlung ein. Behandlungsziel ist dabei nicht nur die Remission psychotischer Symptomatik, sondern auch die Verbesserung von psychosozialen Aspekten und der Erhalt bzw. die Verbesserung

der subjektiven gesundheitsbezogenen Lebensqualität bzw. des subjektiven Wohlbefindens [22]. Letztere Aspekte haben in den vergangenen Jahren zunehmend Bedeutung als ein therapeutisches Ziel erlangt und sind Gegenstand ungezählter wissenschaftlicher Untersuchungen geworden [1]. Insbesondere mit der Einführung der Antipsychotika der 2. Generation (SGA) nahm die Forschung auf diesem Gebiet zu [34]. Ziel und Hoffnung zugleich war es dabei, mit dem Einsatz von Präparaten, die zumindest hinsichtlich extrapyramidal-motorischer Symptome (EPMS) im Vergleich zu den Antipsychotika der 1. Generation (FGA) besser verträglich sind, die subjektiven Erfahrungen zu verbessern. Gemäß einer Untersuchung von Kim und Kim korrelieren insbesondere EPMS und Akathisie negativ mit der subjektiven Einschätzung des Wohlbefindens [7], während Psychopathologie und PANSS-Score (Positive and negative syndrome scale) nach Naber nur mäßiggradig damit assoziiert sind [25]. Daraus resultierte die Erwartung, dass man die bei schizophrenen Patienten hohe Rate der Nicht-Adhärenz zu ihrer Medikation [27] verbessern, damit letztlich die Rückfallraten senken und den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen könnte. Obwohl dieses Ziel nicht erreicht wurde und sich

Dr. med. Carsten Steinmann, kbo-Inn-Salzach-Klinikum, Gabersee 7, 83512 Wasserburg, E-Mail: carsten.steinmann@iskl.de

Dr. rer. nat. Thomas Glaser, Abt. Medizin Neurologie, Immunologie & Ophthalmologie, Bayer Vital GmbH, 51366 Leverkusen

Dr. rer. nat. Klaus Hechenbichler, Institut Dr. Schauerte, Kolpingring 18, 82041 Oberhaching

Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Gerd Laux, kbo-Inn-Salzach-Klinikum, Gabersee 7, 83512 Wasserburg

die Hoffnung auf eine generelle Verbesserung der Schizophreniebehandlung, also eine Senkung der Rückfallraten, nicht erfüllt hat [19], steht das Thema subjektives Wohlbefinden weiterhin als ein zentrales Behandlungsziel im Fokus einer modernen Psychopharmakotherapie schizophrener Patienten [6]. In einer Vielzahl aktueller Therapiestudien ist subjektives Wohlbefinden als ein Outcome-Parameter in das Studienprotokoll aufgenommen worden [34]. Allerdings sind die Definition und Messung des psychosozialen Funktionsniveaus bei Schizophrenie komplex und schwierig, wichtig erscheint dabei der Einsatz valider Skalen [2]. Zudem zeigen sich trotz einer Zunahme von Publikationen zur Lebensqualität bei Schizophrenie-Patienten bisher wenige Auswirkungen auf die klinische Versorgung sowie auf pharmakoökonomische Aspekte [1]. Auch in klinischen Studien mit FGA sind verschiedene Aspekte zum Thema Lebensqualität und subjektives Wohlbefinden evaluiert worden. So konnten Hertling et al. mit einer Head-to-Head-Studie des FGA Flupentixol mit dem SGA Risperidon [30, 33] zeigen, dass sich die subjektive Lebensqualität in beiden Behandlungsgruppen im Studienverlauf signifikant verbessert hat und es keinen Gruppenunterschied gab [4, 5]. Auch in einer nichtinterventionellen Studie mit Flupentixol über 12 Wochen an 658 schizophrenen Patienten fand sich eine deutliche und relevante Verbesserung der Lebensqualität in der Selbstwahrnehmung [8], die in der sich anschließenden Langzeitbeobachtung über bis zu 18 Monate stabil blieb [21]. In einer weiteren nichtinterventionellen Studie an 96 schizophrenen Patienten, von denen etwa 40 bei Einschluss in die Studie bereits mit Flupentixol allein oder in Kombination vorbehandelt waren, fand sich über sechs Monate hingegen keine Verbesserung des subjektiven Wohlbefindens, gemessen mit dem SWN-K-Fragebogen (Subjective well-being under neuroleptic treatment scale, Kurzform [23, 25]), wohl aber eine signifikante Verbesserung des Gesundheitszustands gemäß einer visuellen Analogskala [18].

In der vorliegenden Untersuchung wurden Daten aus diesen beiden nichtinterventionellen Studien von Kühn et al. [8] und Laux et al. [18] mit Flupentixol zusammengeführt und analysiert mit dem Ziel, zu evaluieren, ob es Zusammenhänge von Geschlecht, Alter, Berufsstatus, Erkrankungsdauer, Gewicht und Dauer der antipsychotischen Vormedikation einerseits und dem subjektiven Wohlbefinden andererseits gibt.

Methoden

Die in dieser Analyse verwendeten Daten stammen aus zwei mit sehr ähnlichem Design durchgeführten Studien, die im Detail an anderer Stelle berichtet sind [8, 18, 21]. Aufgrund des nichtinterventionellen Charakters dieser Untersuchungen wurden Patienten in die Studien aufgenommen, die gemäß ärztlichem Ermessen auf Flupentixol-Depot ein- oder umgestellt wurden. Außer den in der Fachinformation genannten Kontraindikationen gab es keine weiteren Ausschlusskriterien. Die Untersuchung der Patienten fand in beiden Studien zu drei Zeitpunkten statt: zu Beginn, nach etwa 4 Wochen und die Abschlussvisite nach 12 Wochen. Bei der Auswertung wurden jeweils die Patienten berücksichtigt, für die Ergebnisse der Eingangsvisite und der Abschlussvisite vorlagen und die eine Therapie mit Flupentixoldecanoat (Fluanxol® Depot, FD) erhalten hatten. Für die Beurteilung des Schweregrads der Erkrankung und der Veränderung im Studienverlauf wurde die Clinical-Global-Impression-Skala (CGI) [28] verwendet, für die Erfassung des subjektiven Wohlbefindens der SWN-K [25]. Die Analyse wurde für die erhobenen Daten der drei Untersuchungszeitpunkte (Eingangs-, Zwischen- und Abschlussuntersuchung) durchgeführt. Bei der Abschlussvisite erfolgte zusätzlich durch den behandelnden Arzt eine globale Beurteilung von Wirksamkeit und Verträglichkeit der Medikation sowie der Compliance.

Eine deskriptive und explorative Auswertung der Daten wurde mittels SAS (Version 9.1) durchgeführt. Für qua-

litative und kategoriale Daten wurden Summenstatistiken berechnet. Für jeden Beobachtungszeitpunkt wurden die Summenwerte für den SWN-K gebildet. Schweregrad und Zustandsänderung der Erkrankung wurden mit den vorgegebenen Bewertungsmaßstäben im CGI verfolgt. Für die quantitativen Merkmale und deren Veränderung wurden Verteilungsparameter wie Median, Mittelwert, Standardabweichung, Minimal- und Maximalwert, sowie Perzentile berechnet. Die individuellen Veränderungen wurden mittels t-Tests (paired) geprüft und es wurden p-Werte angegeben. Zur Prüfung einer möglichen Effektmodifikation durch beispielsweise Dosierung von FD, antipsychotische Vorbehandlung, Alter oder Arbeitsstatus wurden entsprechende Untergruppen gebildet, stratifizierte Analysen (explorativ) durchgeführt und mittels Varianzanalyse getestet.

Ergebnisse

Insgesamt erfüllten 398 Patienten aus der Studie von Kühn et al. [8] und 91 Patienten aus der Studie von Laux et al. [18] die definierten Kriterien, so dass die Daten von 489 Patienten in die vorliegende Analyse gingen. Die demographischen Charakteristika der Studienpopulation sind in **Tabelle 1** zusammengefasst. Der Anteil beider Geschlechter war nahezu identisch, das mittlere Alter lag bei 43,9 Jahren mit den meisten Patienten in den Altersgruppen 20 bis <40 und 40 bis <60 Jahren; die mittlere Krankheitsdauer betrug 9,9 Jahre.

Etwa 65% der Patienten waren zu Studienbeginn Selbstversorger. Berufstätig waren noch 81 (16,6%) Patienten, während der Großteil (81,8%) entweder arbeitslos (41,3%), berufsunfähig (21,5%) oder nicht arbeitend (abgesehen von arbeitslos oder berufsunfähig) (19,0%) war. Während bei den Berufstätigen der Anteil an Männern deutlich höher war als an Frauen, war das Verhältnis bei den Arbeitslosen umgekehrt (**Tab. 2**).

Der größte Teil der Patienten (85,7%) hatte zum Zeitpunkt des Einschlus-

Tab. 1. Demographische Daten der Studienpopulation

	n	(%)
Anzahl der Patienten	489	(100,0)
Geschlecht		
• Frauen	241	(49,3)
• Männer	243	(49,7)
Alter (Jahre)		
• <20	6	(1,2)
• ≥20 und <40	176	(36,0)
• ≥40 und <60	243	(49,7)
• ≥60 und <80	56	(11,5)
• ≥80	1	(0,2)
Wohnsituation		
• Selbstversorger	319	(65,2)
• Betreutes Wohnen	63	(12,9)
• Wohnheim	93	(19,0)
Berufstätig		
• Ja	81	(16,6)
• Nein	400	(81,8)
• Arbeitslos	202	(41,3)
• Berufsunfähig	105	(21,5)
• Nicht arbeitend*	93	(19,0)
Antipsychotische Vorbehandlung		
• Ja	419	(85,7)
• Nein	70	(14,3)
	Mittelwert	(SD)
Alter [Jahre]	43,9	(12,5)
Gewicht [kg]	77,9	(13,2)
BMI [kg/m ²]	26,5	(4,2)
Größe [cm]	171,6	(8,6)
Krankheitsdauer [Jahre]	9,9	(9,0)
Dauer der antipsychotischen Vorbehandlung [Jahre]	7,2	(7,3)

* Ohne berufsunfähige und arbeitslose Patienten
SD: Standardabweichung; BMI: Body-Mass-Index

ses in die Studie eine antipsychotische Vormedikation, die über einen mittleren Zeitraum von 7,2 Jahren verabreicht worden war. Die Vormedikation bestand überwiegend aus Risperidon (31,5%) oder Olanzapin (27,4%), daneben aus weiteren FGA und SGA als Monotherapie oder in diversen Kombinationen (z. B. Haloperidol, Fluphenazin, Quetiapin, Aripiprazol); 7,2% der vorbehandelten Patienten erhielten bereits Flupentixol.

Alle Patienten erhielten mit Einschluss in die Studie Flupentixoldecanoat 2% oder 10% als antipsychotische Mono-

Tab. 2. Geschlechts- und Altersverteilung in Abhängigkeit vom Berufsstatus

	Berufstätig [n (%*)]	Nicht arbeitend [n (%*)]	Berufsunfähig [n (%*)]	Arbeitslos [n (%*)]
Frauen	33 (40,7)	41 (44,1)	47 (44,8)	118 (58,4)
Männer	46 (56,8)	52 (55,9)	56 (53,3)	83 (41,1)
<40 Jahre	37 (45,7)	55 (59,1)	40 (38,1)	48 (23,8)
≥40–60 Jahre	43 (53,1)	35 (37,6)	60 (57,1)	100 (49,5)
≥60 Jahre	–	2 (2,2)	5 (4,8)	49 (24,3)

* Bezogen auf die Gruppe mit dem betreffenden Berufsstatus.

Anm.: Wegen z.T. fehlender Angaben ergeben sich bei Summation der geschlechtsspezifischen Werte nicht durchgehend identische Ergebnisse wie in Tab. 1.

Tab. 3. Dosierung, Gesamtdosis, Anzahl von Injektionen und Injektionsintervall in Abhängigkeit von Geschlecht, Alter und Berufsstatus

	Flupentixol-Dosis FD 2 % [mg (SD)]	Flupentixol-Dosis FD 10 % [mg (SD)]	Gesamtdosis [mg (SD)]	Injektionen [n (SD)]	Intervall [Tage (SD)]
Frauen	28 (14)	100 (30)	642,5 (670,5)	5,0 (1,9)	24,0 (15,9)
Männer	30 (16)	120 (70)	715,9 (760,3)	5,1 (1,9)	23,1 (14,2)
<40 Jahre	30 (14)	110 (60)	724,5 (812,5)	5,0 (1,9)	22,4 (14,0)
≥40–60 Jahre	30 (14)	110 (60)	706,4 (698,9)	5,2 (1,8)	22,4 (12,9)
≥60 Jahre	28 (16)	100 (10)	460,7 (380,5)	4,6 (2,0)	31,1 (22,2)
Berufstätig	26 (12)	210 (90)	572,1 (739,2)	4,9 (1,9)	22,3 (10,9)
Nicht arbeitend	30 (14)	100 (10)	609,6 (404,5)	5,2 (1,6)	21,0 (12,5)
Berufsunfähig	30 (14)	110 (40)	967,2 (1030,3)	5,4 (1,8)	21,8 (13,6)
Arbeitslos	30 (16)	90 (40)	562,2 (501,3)	4,8 (2,1)	26,0 (17,5)

Angegeben sind jeweils Mittelwerte und Standardabweichung (SD); FD = Flupentixoldecanoat

therapie in einer mittleren Dosierung von 30 mg (Standardabweichung [SD] 14 mg; FD 2%) bzw. 110 mg (SD 60 mg; FD 10%) pro Injektion. Die mittlere im Studienverlauf verabreichte Gesamtmenge betrug 679 mg (SD 714 mg) Flupentixoldecanoat, die mittlere Anzahl von Injektionen betrug 5,0 (SD 1,9) und das mittlere Injektionsintervall 23,5 (SD 15,0) Tage. Hinsichtlich dieser Parameter fanden sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern und den Altersgruppen (Tab. 3).

Mehr als 70% der Patienten waren bei Studienbeginn gemäß Beurteilung mittels CGI deutlich bis schwer krank. Im Studienverlauf zeigte der größte Teil der Patienten eine Verbesserung des Krankheitszustands, etwa 20% blieben unverändert und nur ganz wenige (n=13 bei der ersten bzw. 11 bei der zweiten Folgeuntersuchung) verschlechterten sich.

Das subjektive Wohlbefinden, erfasst mit dem SWN-K-Fragebogen, verbesserte sich im Verlauf der Behandlung stetig und statistisch signifikant vom

Studienbeginn bis zur Abschlussvisite (Abb. 1), was sich auch in den fünf Subskalen des SWN-K widerspiegelt (nicht abgebildet).

Das Maß an subjektivem Wohlbefinden (Summenscore SWN-K) nahm mit zunehmendem Schweregrad der Erkrankung (CGI, s. o.) ab, wobei die Unterschiede größtenteils statistische Signifikanz erreichen (Tab. 4), das heißt, die als leicht krank eingestuften Patienten hatten zu Beginn der Beobachtung den höchsten SWN-K-Wert, die schwer kranken Patienten den geringsten.

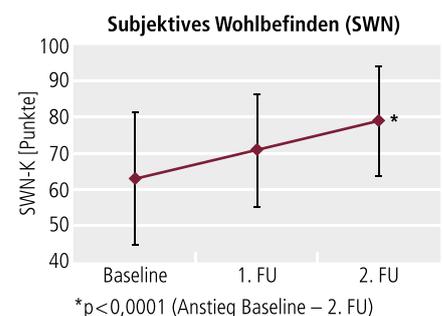


Abb. 1. Punktwerte der Kurzform der Subjective Wellbeing under Neuroleptic Treatment-Skala (SWN-K) im Studienverlauf (FU = Folgeuntersuchung)

Tab. 4. Subjektives Wohlbefinden und Schweregrad der Erkrankung bei Studienbeginn

Schweregrad (CGI)	SWN-K-Summenscore		
	n	MW	SD
Leicht	23	80,3	17,5
Mäßig	96	68,3	18,2
Deutlich	219	60,7	15,9
Schwer	88	56,5	18,9
Extrem	5	53,4	14,9

Paarweise Vergleiche (p-Werte)

	Leicht	Mäßig	Deutlich	Schwer	Extrem
Leicht					
Mäßig	0,0027*				
Deutlich	<0,0001*	0,0004*			
Schwer	<0,0001*	<0,0001*	0,0520		
Extrem	0,0016*	0,0597	0,3473	0,6962	

* Signifikant auf 5 %-Signifikanzniveau, MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung
 CGI = Clinical Global Impression
 SWN-K = Subjective Wellbeing under Neuroleptic Treatment Scale, Kurzform

Eine Stratifizierung nach der Art der antipsychotischen Vorbehandlung (keine, Flupentixol, andere Antipsychotika) zeigte, dass der Summenscore des SWN-K in der Gruppe ohne Vormedikation (n=70) und in der Gruppe, die mit anderen Antipsychotika vorbehandelt war (n=382), über die Zeit signifikant (p<0,0001) zunahm. In der mit Flupentixol vorbehandelten Patientengruppe (n=30) war das subjektive Wohlbefinden bereits zu Studienbeginn statistisch signifikant (p<0,0001) höher als in den beiden anderen Gruppen und schon auf dem Niveau, das bei diesen am Studienende erreicht wurde, und blieb im Studienverlauf stabil (Abb. 2). Das gleiche Bild findet sich auch in den Subskalen (nicht gezeigt).

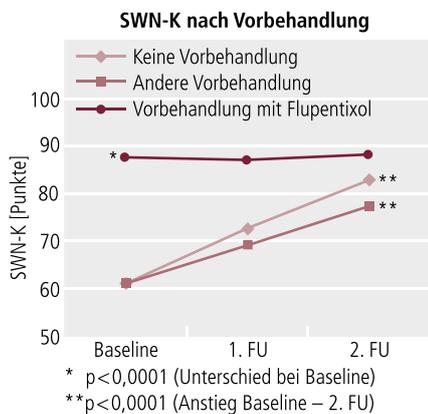


Abb. 2. Einfluss der antipsychotischen Vorbehandlung auf das subjektive Wohlbefinden im Studienverlauf (FU = Folgeuntersuchung)

Ein statistisch signifikanter und in allen Gruppen vergleichbarer Anstieg des SWN-K-Summenwerts im Studienverlauf fand sich auch in den nach Geschlecht, Alter und Berufsstatus gebildeten Subgruppen (Abb. 3).

In der Gruppe der berufstätigen Patienten war der Ausgangswert des SWN-K zu Studienbeginn knapp 10 Punkte höher als in der Gruppe der nicht arbeitenden und arbeitslosen Patienten, der Anstieg war jedoch in allen diesen Gruppen in ähnlicher Größenordnung (Abb. 3, Tab. 5). Berücksichtigt man bei diesen stratifizierten Gruppen zusätzlich die antipsychotische Vormedikation, so zeigten sich die stärksten Veränderungen im Studienverlauf wiederum in den nicht vormedizierten Gruppen, während die mit Flupentixoldecanoat vorbehandelten Patienten bereits einen deutlich höheren Ausgangswert und keinen weiteren Anstieg des SWN-K-Werts aufwiesen (Tab. 5).

Es wurde nun untersucht, ob die Parameter antipsychotische Vormedikation, Geschlecht, Alter, Berufsstatus, Gewicht, Krankheitsdauer und Dauer der antipsychotischen Vormedikation einen Zusammenhang mit dem Maß der Änderung im SWN-K aufweisen. Dazu wurde eine Stratifizierung nach keine bis wenig Änderung im SWN-K (1. Quartil, n=105), moderate Änderung (2. und 3. Quartil, n=192) und starke Änderung (4. Quartil, n=105)

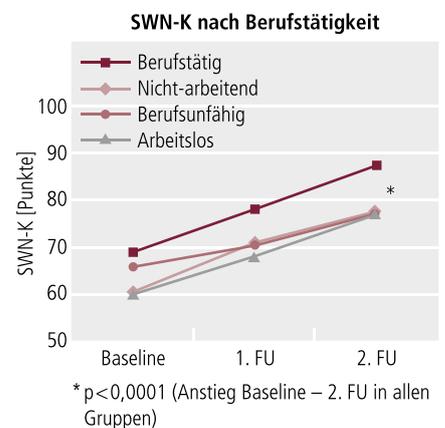
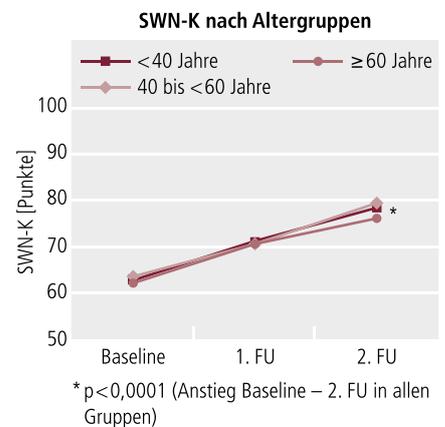
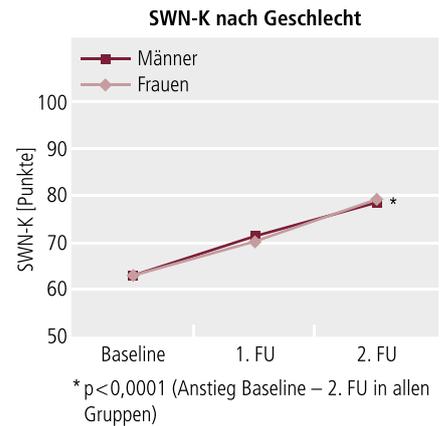


Abb. 3. Summenwerte der Kurzform der Subjective Wellbeing under Neuroleptic Treatment Scale (SWN-K) im Studienverlauf in Subgruppen (FU = Folgeuntersuchung)

vorgenommen. Bei 87 Patienten konnte aufgrund einer fehlenden Angabe keine Änderung festgestellt werden. Die Ergebnisse zeigen, dass der mittlere Ausgangswert des SWN-K-Summenwerts je nach Vorbehandlung in der Gruppe mit keiner oder geringer Änderung zwischen 77 und 89 Punkten lag und im Studienverlauf leicht abnahm (Tab. 6).

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.ppt-online.de

Tab. 5. Subjektives Wohlbefinden und Geschlecht, Alter und Berufsstatus in Abhängigkeit von der antipsychotischen Vorbehandlung: Änderung des SWN-K Summenscores im Studienverlauf

Subgruppe	Antipsychotische Vorbehandlung			Alle Patienten MW (SD)
	Keine MW (SD)	Andere AP MW (SD)	Flupentixol MW (SD)	
Frauen	24,6 (18,3)	15,7 (15,3)	-1,2 (10,1)	16,5 (16,4)
Männer	22,0 (23,0)	15,4 (15,5)	-0,4 (7,0)	14,7 (16,5)
<40 Jahre	18,4 (21,6)	15,8 (15,2)	-3,0 (6,1)	15,5 (16,2)
≥40–60 Jahre	26,5 (20,6)	15,9 (16,4)	0,0 (8,7)	15,7 (17,5)
≥60 Jahre	24,7 (15,7)	13,4 (12,6)	-1,5 (7,8)	14,9 (14,0)
Berufstätig	31,2 (26,9)	16,6 (16,4)	-2,3 (16,1)	18,5 (19,7)
Nicht arbeitend	16,6 (14,9)	17,4 (14,5)	7,0 (-)	17,1 (14,4)
Berufsunfähig	25,2 (29,8)	14,6 (16,3)	-1,3 (7,4)	11,4 (17,2)
Arbeitslos	24,4 (15,1)	15,3 (15,2)	3,5 (0,7)	16,4 (15,4)

Angegeben sind jeweils Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (SD); AP: Antipsychotika

In den nicht mit Flupentixol vorbehandelten Gruppen waren die Ausgangswerte bei den Patienten mit mäßiger oder großer Änderung mit 60 und 69 bzw. 48 und 49 Punkten niedriger, stiegen jedoch im Studienverlauf, bei

letzterer Gruppe sogar um mehr als 35 Punkte (Tab. 6).

Die Parameter Geschlecht und Alter wiesen keinen relevanten Zusammenhang mit der SWN-K-Änderung auf, die prozentualen Verteilungen in den

Tab. 6. Ausmaß der Änderung des SWN-K vom Ausgangs- zum Endpunkt in Abhängigkeit von der antipsychotischen Vorbehandlung

Ausmaß der Änderung im SWN-K	Antipsychotische Vorbehandlung					
	Keine		Andere AP		Flupentixol	
	MW (SD)	n	MW (SD)	n	MW (SD)	n
Keine bis geringe						
• SWN-K zur Ausgangsvisite	79,0 (18,6)	8	77,7 (15,2)	73	88,4 (15,0)	22
• SWN-K zur 1. FU	73,6 (14,9)	7	77,0 (15,6)	62	84,6 (15,9)	19
• SWN-K zur 2. FU	72,6 (12,2)	8	76,8 (14,9)	73	85,5 (16,2)	22
Mäßige						
• SWN-K zur Ausgangsvisite	69,3 (12,6)	18	60,4 (14,5)	167	86,3 (20,8)	4
• SWN-K zur 1. FU	74,8 (15,0)	17	68,2 (15,5)	149	95,5 (7,8)	2
• SWN-K zur 2. FU	82,1 (11,9)	18	73,8 (14,3)	167	97,8 (17,3)	4
Große						
• SWN-K zur Ausgangsvisite	48,3 (11,5)	31	49,1 (9,8)	74	–	–
• SWN-K zur 1. FU	70,8 (14,5)	30	67,5 (12,4)	64	–	–
• SWN-K zur 2. FU	86,1 (13,4)	31	85,9 (12,3)	74	–	–

Angegeben sind jeweils Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (SD); AP=Antipsychotika; FU = Folgeuntersuchung, SWN-K = Subjective Wellbeing under Neuroleptic Treatment Scale, Kurzform

Tab. 7. Grad der Änderung des subjektiven Wohlbefindens in Abhängigkeit von Krankheitsdauer und Dauer der antipsychotischen Vormedikation

	Ausmaß der Änderung im SWN-K		
	Keine – gering	Mäßig	Groß
Krankheitsdauer [Jahre] (Median)	11	7	5
Dauer antipsychotische Medikation [Jahre] (Median)	7	4	5
Anzahl Injektionen (Median)	5	5	5
Injektionsintervall [Tage] (Median)	20,7	18,8	19,3
Dosis [mg] (Median)	540	450	360
Ausgangsgewicht [kg] (Median)	80,0	78,0	74,0

SWN-K = Subjective Wellbeing under Neuroleptic Treatment Scale, Kurzform

einzelnen Quartilen waren vergleichbar. Bei Betrachtung des Berufsstatus unter Berücksichtigung der Änderung im SWN-K zeigte sich, dass der Anteil berufsunfähiger Patienten in der Gruppe mit keiner bis geringer Änderung im SWN-K am größten war.

Die Krankheitsdauer hat einen deutlichen Zusammenhang mit dem Anstieg im subjektiven Wohlbefinden. Die Gruppe der Patienten mit der größten Änderung weist eine signifikant ($p < 0,0001$) kürzere Dauer seit Diagnose auf als diejenige mit keiner bis geringer Änderung (Tab. 7).

Letztere hat damit übereinstimmend mit sieben Jahren (Median) auch eine längere Dauer einer antipsychotischen Vormedikation als die Gruppe mit einer mäßigen (4 Jahre) oder großen (5 Jahre) Änderung. Diese Unterschiede waren jedoch statistisch nicht signifikant.

Keine Unterschiede finden sich in Bezug auf die Anzahl der im Studienverlauf verabreichten Zahl von Injektionen und des mittleren Injektionsintervalls. Die im Studienverlauf verabreichte Gesamtdosis ist mit 540 mg (Median) in der Gruppe mit keiner bis geringer Änderung höher als in den beiden anderen Gruppen (450 bzw. 360 mg). Ähnliches gilt für das Körpergewicht, das in der Gruppe mit keiner bis geringer Änderung im SWN-K zu Studienbeginn mit 80,0 kg (Median) statistisch signifikant höher war als in den anderen Gruppen (78,0 und 74,0 kg) und in allen Gruppen im Verlauf stabil blieb.

Im Rahmen der Abschlussvisite wurde vom behandelnden Arzt eine globale Beurteilung bezüglich der Wirksamkeit der FD-Behandlung, der Verträglichkeit und der Compliance vorgenommen. Die Auswertung zeigt, dass der größte Teil der Patienten in allen drei Kategorien als sehr gut oder gut beurteilt wurde (Abb. 4).

Die Compliance wurde vor allem bei den Patienten als sehr gut und gut beurteilt, deren Krankheitsbild sich im Verlauf der Untersuchung nach CGI gebessert hat (Abb. 5).

Es wurde auch untersucht, ob es eine Beziehung zwischen der globalen Beurteilung durch den Arzt und dem Aus-

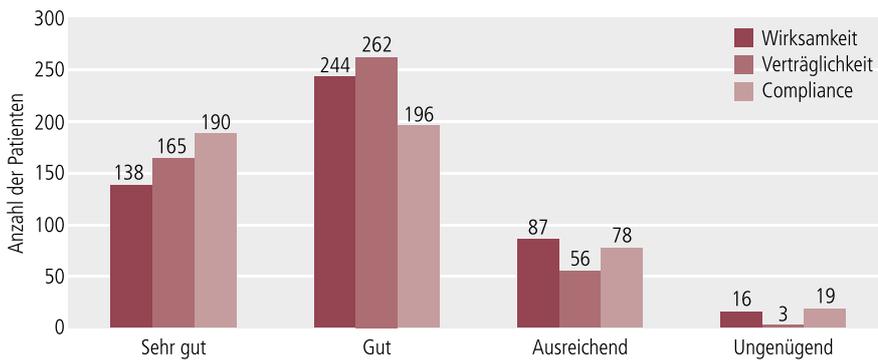


Abb. 4. Abschlussbeurteilung durch den behandelnden Arzt

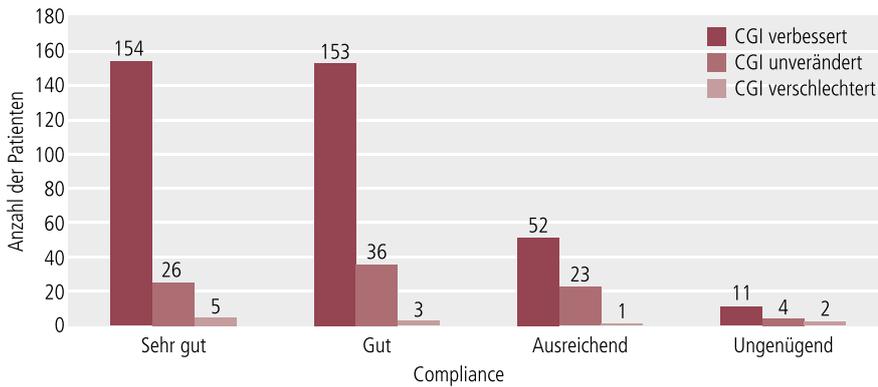


Abb. 5. Compliance und klinische Veränderung gemäß Clinical Global Impression (CGI)

maß der Änderung im SWN-K im Studienverlauf gibt. In der Gruppe der Patienten mit einem großen Anstieg im SWN-K war der Anteil von Personen, die als sehr gut und gut hinsichtlich Wirksamkeit, Verträglichkeit und Compliance eingestuft wurden, größer als in den anderen Gruppen (Abb. 6). Damit im Einklang wurden 97% der Patienten des 4. Quartils gemäß CGI als gebessert beurteilt.

Nach Beendigung der Studie gaben insgesamt 433 (88,5%) Patienten an, die Therapie mit Flupentixoldecanoat fortsetzen zu wollen, die meisten davon (n=376) mit FD 2%. Von den Patienten im 1. Quartil (keine bis geringe Änderung im SWN-K) wollten 81,9% die Therapie mit Flupentixoldecanoat fortführen, 9,5% (n=10) sie beenden. Im 2. und 3. bzw. 4. Quartil waren etwa 92% der Patienten für eine Fortsetzung, 3,1% bzw. 1,9% für eine Beendigung.

Diskussion

Für die vorliegende Analyse wurden die Daten zu Patienten aus zwei nicht-interventionellen Studien zusammen-

gefasst und gemeinsam ausgewertet. Dadurch wurde zum einen die Fallzahl auf knapp 500 Patienten erhöht, was die Analyse von bestimmten Subgruppen ermöglicht. Zum anderen wird dadurch die Behandlungsrealität in der Therapie schizophrener Patienten in einem breiteren Maße erfasst, als es in den Einzelstudien der Fall war. Intention der vorliegenden Analysen war es, zu untersuchen, inwieweit das subjektive Wohlbefinden von Patienten durch die Parameter Geschlecht, Alter, Berufsstatus, Gewicht, Krankheitsdauer und Dauer der Vortherapie mit Antipsychotika beeinflusst wird. Auf das Konzept „subjektives Wohlbefinden“ und seine Definition soll hier nicht näher eingegangen werden, dazu wird auf vorhandene Literatur verwiesen [1, 15, 17, 34]. Für die Quantifizierung des subjektiven Wohlbefindens wurde in den beiden hier analysierten Studien die Selbstbeurteilungsskala SWN-K [25, 26] verwendet, die bereits in einer Vielzahl von Studien mit FGA und SGA zum Einsatz kam [34]. Die Mehrheit der in die vorliegende Untersuchung eingegangenen Patienten

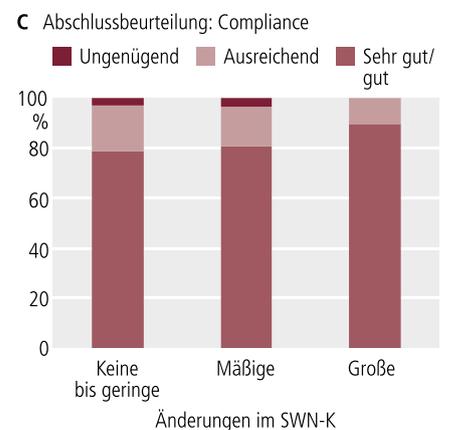
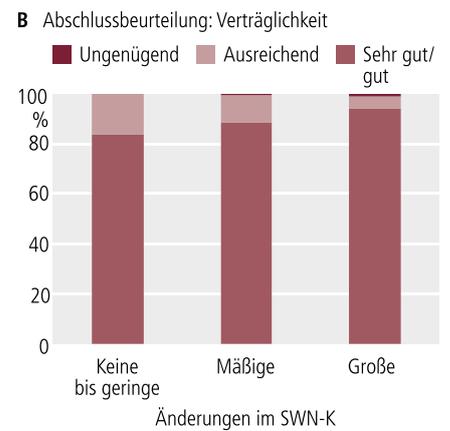
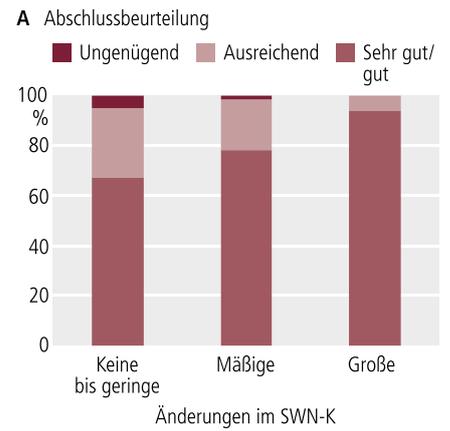


Abb. 6. Grad der Änderung des subjektiven Wohlbefindens und Abschlussbeurteilung von Wirksamkeit (A), Verträglichkeit (B) und Compliance (C)

hatte zu Studienbeginn eine antipsychotische Vormedikation, von der aus klinischen Gründen auf eine Therapie mit Flupentixoldecanoat umgestellt wurde. Diese Vormedikation umfasste zu einem erheblichen Anteil SGA, vorwiegend Risperidon und Olanzapin [8] und daneben Quetiapin, sowie FGA, insbesondere Flupentixol [18], und Kombinationen von SGA und FGA.

Im Verlauf über 12 Wochen stieg der mittlere SWN-K-Summenwert der Gesamtpopulation von etwa 63 auf rund 79 Punkte. Diese Zunahme um 16 Punkte ist mit Bezug auf das von Lambert et al. [13] definierte Response-Kriterium (10-Punkte-Zunahme) als ein deutlicher Zuwachs an subjektivem Wohlbefinden zu interpretieren. Ein Summenwert ≥ 80 wird von diesen Autoren als ein Wert für „adequate subjective wellbeing“ angegeben. Ein vergleichbarer Anstieg des SWN-K-Summenwerts in einem 3-Monats-Zeitraum wurde auch in Studien mit den SGA Quetiapin [11, 14], Olanzapin [23, 36], Ziprasidon [9] und Amisulprid [13, 29] gefunden. In einer Beobachtungsstudie an über 2200 schizophrenen Patienten (SOHO-Studie), die mit FGA oder SGA behandelt wurden, lag der mittlere SWN-K-Summenwert bei Studienbeginn bei 65,1 (FGA) bzw. 63,7 (SGA) [10]. Ähnlich wie in der vorliegenden Studie erfolgte ein Anstieg um etwa 10 Punkte in den ersten drei Monaten, gefolgt von einem langsamen, aber kontinuierlichen Anstieg um weitere 8 bis 9 Punkte bis Monat 36. In der SOHO-Studie hatten die Patienten unter FGA-Behandlung einen höheren SWN-K-Ausgangswert als SGA-behandelte Patienten, wengleich der Unterschied, möglicherweise aufgrund der sehr unterschiedlichen Fallzahlen, statistisch nicht signifikant war. Ob und wenn ja inwieweit zu diesem Unterschied höhere Werte der mit Flupentixol vorbehandelten Patienten (ca. 39% der FGA-Gruppe) beigetragen haben – so wie es in der vorliegenden Untersuchung der Fall ist –, muss spekulativ bleiben.

Betrachtet man den Anteil von Patienten mit der größten Änderung im SWN-K-Summenwert (4. Quartil, $n=105$), so findet sich bei den nicht mit Flupentixol vorbehandelten Patienten ein Anstieg von mehr als 35 Punkten, was nach oben genannten Kriterien einer klinisch hochrelevanten Zunahme an subjektivem Wohlbefinden entspricht. In der oben erwähnten SOHO-Studie konnte eine Gruppe von Patienten identifiziert werden („cluster of early improved

subjective wellbeing“), die einen vergleichbar starken initialen Anstieg im SWN-K-Summenwert zeigte und danach im weiteren Verlauf stabil blieb [12]. Diese Gruppe umfasste etwa 20% der Patienten. In der vorliegenden Studie beträgt der Anteil dieser Patienten etwa 21% und ist damit nahezu identisch.

Ein überraschendes Ergebnis der vorliegenden Studie ist, dass die mit Flupentixol vorbehandelten Patienten bereits zu Studienbeginn ein signifikant höheres subjektives Wohlbefinden zeigten als diejenigen, die entweder nicht oder mit einem anderen Antipsychotikum vorbehandelt waren, und dass das subjektive Wohlbefinden im weiteren Verlauf nicht wie bei den anderen Patienten stieg. Dieser Befund könnte eine Erklärung dafür sein, dass Kühn et al. [8] in ihrer Studie einen Anstieg im SWN-K fanden, Laux et al. [18] hingegen nicht. Ein Unterschied zwischen beiden Studien war, dass bei Kühn et al. alle Patienten mit einem SGA (Risperidon oder Olanzapin) vorbehandelt waren, während in der Studie von Laux et al. knapp die Hälfte der Patienten bereits mit Flupentixol vorbehandelt waren und daher möglicherweise bereits einen hohen SWN-K-Wert hatten, der dann im Studienverlauf nicht weiter stieg.

Eine schlüssige Erklärung für das bereits bei Studienbeginn höhere subjektive Wohlbefinden der mit Flupentixol vorbehandelten Patienten lässt sich aus den vorliegenden Daten nicht ableiten. Mögliche Ursachen könnten sein:

- Die meisten der mit Flupentixol vorbehandelten Patienten waren auf die Depotform eingestellt und hatten damit bereits eine stabile und andauernde pharmakotherapeutische Behandlung, unter der das subjektive Wohlbefinden sich auf einem hohen Niveau stabilisieren konnte. Zudem hatten diese Patienten mit Beginn der Studie keinen Medikationswechsel, was nach der Untersuchung von Wehmeier et al. [35] ein Prädiktor für eine andauernde hohe Lebensqualität schizophrener Patienten ist. Des Weiteren konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass es eine signifikante

Korrelation zwischen hohem subjektivem Wohlbefinden und hoher Compliance gibt [24].

- In einer Vielzahl von Studien aus den 1970er- und 1980er-Jahren konnte eine antidepressive Wirksamkeit für Flupentixol bei schizophrenen und nichtschizophrenen Patienten mit einer Depression gezeigt werden [3]. Es könnte dementsprechend spekuliert werden, dass die mit Flupentixol vorbehandelten Patienten zu einem geringeren Grad depressiv waren als die restlichen und deshalb ein höheres subjektives Wohlbefinden aufwiesen, da der Schweregrad von Depression und Angst negativ mit dem Grad an subjektivem Wohlbefinden korreliert [11, 24]. Hier konnte gezeigt werden, dass bei schizophrenen Patienten das Ausmaß an Depressivität und Angst unabhängig mit einem geringeren SWN-K-Summenwert bei Studienbeginn assoziiert ist. Es könnte daher im Umkehrschluss gefolgert werden, dass Patienten, die zu Studienbeginn weniger depressiv und weniger ängstlich waren, einen höheren Grad an subjektivem Wohlbefinden hatten.
- Die mit Flupentixol vorbehandelten Patienten weisen unterschiedliche demographische und krankheitspezifische Charakteristika auf. Dies konnte aufgrund der in Relation zur Gesamtzahl geringen Fallzahl der mit Flupentixol vorbehandelten Patienten nicht gesichert werden.

Die Daten zum Ausmaß der Änderung im SWN-K weisen auf eine Assoziation mit der im Studienverlauf verabreichten Gesamtdosis an Flupentixoldecanoat hin (**Tab. 6**). Danach haben diejenigen Patienten, die keine oder nur eine geringe Änderung im SWN-K gezeigt haben, die höchsten Dosen erhalten. Das könnte daran liegen, dass es sich hierbei um Patienten handelt, die aufgrund des Schweregrads ihrer Erkrankung zum einen höherer Dosen bedürfen, zum anderen ein niedriges subjektives Wohlbefinden berichten. Dafür spricht, dass die als schwer bis sehr schwer erkrankt eingestuft Patienten einen signifikant niedrigeren SWN-K-Sum-

menwert bei Baseline hatten (Tab. 4). Andererseits sind von den 105 Patienten mit einer großen Änderung im SWN-K etwa 80% gemäß CGI deutlich bis schwer krank, in der Gruppe mit keiner bis geringer Änderung (ebenefalls n=105) etwa 60%. In verschiedenen Studien wurde gezeigt, dass das subjektive Wohlbefinden schizophrener Patienten wenig bis nicht von deren Positivsymptomatik beeinflusst wird [15, 23]. Alternativ wäre denkbar, dass diese Patienten aufgrund einer gewissen Therapieresistenz höhere Dosen erhalten haben, die zu einem erhöhten Maß an unerwünschten Wirkungen und dadurch zu einem geringeren Anstieg im SWN-K geführt haben. In der Tat wurde verschiedentlich gezeigt, dass Nebenwirkungen wie extrapyramidal-motorische Symptome von FGA wie SGA einen negativen Einfluss auf subjektive Beurteilungen schizophrener Patienten haben [7, 32].

Die vorliegende Untersuchung gibt aufgrund ihres nichtinterventionellen Charakters ein Abbild der ambulanten Behandlungsrealität schizophrener Patienten und zeigt an einer nicht selektierten Patientenpopulation, welche personen- und krankheitsbezogenen Faktoren das subjektive Wohlbefinden dieser Patienten über einen Zeitraum von drei Monaten beeinflussen. In Anbetracht des chronischen Charakters schizophrener Erkrankungen ist dieser Zeitraum zweifelsohne zu kurz und stellt damit eine Schwäche dieser Studie dar. Kühn et al. [8] konnten in ihrer Studie jedoch zeigen, dass die Zunahme an subjektivem Wohlbefinden in den ersten drei Behandlungsmonaten erfolgt und im weiteren Verlauf bis zu 18 Monaten keine weitere Zunahme zu verzeichnen ist [21]. Eine Clusteranalyse von Wehmeier et al. über 12 Monate ergab, dass nur 20% der in diesem längeren Zeitraum ambulant behandelten Patienten über eine Zunahme der Lebensqualität berichteten [35]. In einer groß angelegten Untersuchung über drei Jahre fanden Lambert et al., dass die subjektive Lebensqualität schizophrener Patienten relativ stabil und konkordant mit dem Symptomverlauf

und Funktionslevel war [11, 12]. Vothknecht et al. fanden, dass eine frühe positive Response in der SWN-Skala einen Prädiktor für einen besseren Outcome darstellt [34].

Die vorliegenden Daten zeigen, dass das subjektive Wohlbefinden schizophrener Patienten unter dem FGA Flupentixol (verabreicht als Depot) im Studienverlauf signifikant steigt. Diesem Befund stehen mehrere Studien zu verschiedenen SGA entgegen (z. B. Risperidon, Olanzapin, Clozapin), die zu der Feststellung geführt haben, dass SGA die subjektive Lebensqualität mehr verbessern als FGA [24]. Wehmeier et al. fanden beispielsweise bei der SWN-Skala die größte Verbesserung bei Monotherapie mit Olanzapin [36]. Pollice et al. fanden beim Vergleich von SGAs mit FGAs zwar keine Unterschiede hinsichtlich Compliance und klinischer Wirksamkeit, unter SGAs aber ein signifikant besseres Ergebnis in der SWN-Skala [31]. Zu einer vergleichbaren Schlussfolgerung kommen Lambert et al. [10] in ihrer Analyse der SWN-K-Ergebnisse aus der SOHO-Studie. Eine Review-Arbeit von Lambert et al. kommt zu dem Schluss, dass unter Neuroleptika-Therapie die Häufigkeit einer initialen dysphorischen Reaktion, die bedeutsam für Compliance und Outcome ist, unter SGAs geringer ist [16]. Laut einer Übersichtsarbeit von Vothknecht et al. ist für das subjektive Wohlbefinden die Dosis allerdings entscheidender als die Art der Medikation [34]. Dabei scheint es auch Unterschiede zwischen den SGAs hinsichtlich des subjektiven Wohlbefindens zu geben: Liemburg et al. stellten in einer Pilotstudie diesbezüglich eine bessere Wirkung von Aripiprazol im Vergleich mit Risperidon fest [20]. Da ein Großteil der Patienten in der vorliegenden Untersuchung von einem SGA auf Flupentixoldecanoat umgestellt wurden, kann gefolgert werden, dass die Behandlung mit Flupentixoldecanoat zumindest in der hier untersuchten Gruppe von Patienten einen zusätzlichen Effekt auf das subjektive Wohlbefinden bewirken kann. Daher unterstützen die hier beschriebenen Befunde die Feststellung

von Philipp et al. [30], dass Flupentixol kein „typisches“ FGA darstellt.

Da wegen des nichtinterventionellen Charakters der Studien kein therapeutisches Drug-Monitoring durchgeführt wurde, müssen Zusammenhänge zwischen Outcome, geschätzter Compliance, Verträglichkeit und Dosierung offen bleiben.

Interessenkonflikterklärung

Die dieser Untersuchung zugrunde liegenden Studien wurden von der Firma Bayer Vital GmbH finanziell unterstützt. T. Glaser ist bei der Firma Bayer Vital GmbH beschäftigt.

G. Laux und C. Steinmann erhielten Vortragshonorare und Übernahme von Kongressgebühren von verschiedenen Firmen.

K. Hechenbichler: kein Interessenkonflikt.

Subjective well-being of schizophrenic patients treated with flupentixol decanoate. Analysis of combined data of two non-interventional studies

In addition to an effective and safe treatment of schizophrenic symptoms the aspects quality of life and subjective well-being are increasingly important for modern antipsychotic therapy. The aim of the present study was to investigate these aspects in more detail by analyzing the pooled data of two non-interventional studies with flupentixol decanoate (Fluanxol® Depot, FD). Data of 489 patients treated with FD for 12 weeks were available. The subjective well-being was evaluated with the short form of the Subjective Well-being under Neuroleptic Treatment Scale (SWN-K).

The study population had a mean age of 43.9 years, a mean duration of illness of 9.9 years and was moderately to severely ill at study entry based on CGI. Most of the patients (85.7%) were pretreated with an antipsychotic (predominantly with Risperidone [31.5%] or Olanzapine [27.4%]; 7.2% of pretreated patients were already treated with Flupentixol) and were not working (81.8%). Patients without pretreatment (n=70) showed a significant average increase of the SWN-K total score (23.7 points) over the study period. Also, patients pretreated with other antipsychotics (n=382) showed a significant increase of 15.6 points in average. However, patients pretreated with FD (n=30) had a significantly higher average total score at the beginning (more than 25 points higher), which remained essentially unchanged during the study. Patients with the most prominent increase in the SWN-K total score were still working, had a shorter duration of illness, a lower total dose of FD, a lower body weight, a positive final assessment and showed an improvement of their symptomatology.

These data suggest that the subjective well-being of schizophrenic patients receiving pharmacotherapy with FD depends on their individual characteristics and the course of their illness.

Key words: Antipsychotic, schizophrenia, depot, flupentixol, non-interventional study

Literatur

1. Awad G. Quality-of-life assessment in schizophrenia: the unfulfilled promise. *Exp Rev Pharmacoeconomics Outcome Res* 2011;11:491–3.
2. Brissos S, Molodynski A, Dias VV, Figueira ML. The importance of measuring psychosocial functioning in schizophrenia. *Ann Gen Psychiatry* 2011;10:18.
3. Gruber A, Cole JO. Antidepressant effects of flupenthixol. *Pharmacotherapy* 1991;11:450–9.
4. Hertling I, Philipp M, Dvorak A, Glaser T, et al. Flupenthixol vs. risperidone: subjective quality of life as an important factor for compliance in chronic schizophrenic patients. *Neuropsychobiology* 2003;47:37–46.
5. Hertling I, Dvorak A, Glaser T, Philipp M, et al. Der Einfluss psychopathologischer Symptome auf die subjektive Lebensqualität schizophrener Patienten. *Psychopharmakotherapie* 2003;10:151–8.
6. Karamatskos E, Mulert C, Lambert M, Naber D. Subjective well-being of patients with schizophrenia as a target of drug treatment. *Curr Pharmaceut Biotechnol* 2012;13:1490–9.
7. Kim J-H, Kim M-J. Association of adverse drug effects with subjective well-being in patients with schizophrenia receiving stable doses of risperidone. *Clin Neuropharm* 2009;32:250–3.
8. Kühn KU, Quednow BB, Landen H, Riedel M, Thiel M. Lebensqualität und Therapieerfolg in der ambulanten Schizophrenie-Therapie mit Flupenthixol. Eine Anwendungsbeobachtung. *Fortschr Neurol Psychiat* 2004;72:397–403.
9. Kudla D, Lambert M, Domin S, Kasper S, et al. Effectiveness, tolerability, and safety of ziprasidone in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: Results of a multi-centre observational trial. *Eur Psychiatry* 2007;22:195–202.
10. Lambert M, Schimmelmann BG, Schacht A, Suarez D, et al. Differential 3-year effects of first versus second generation antipsychotics on subjective well-being in schizophrenia using marginal structural models. *J Clin Psychopharmacol* 2011;31:226–30.
11. Lambert M, Naber D, Karow A, Huber CG, et al. Subjective well-being under quetiapine treatment: Effect of diagnosis, mood state and anxiety. *Schizophr Res* 2009;110:72–9.
12. Lambert M, Schimmelmann BG, Schacht A, Karow A, et al. Long-term patterns of subjective wellbeing in schizophrenia: Cluster, predictor of cluster affiliation, and their relation to recovery criteria in 2,842 patients followed over 3 years. *Schizophr Res* 2009;107:165–72.
13. Lambert M, Naber D, Eich FX, Schacht M, et al. Remission of severely impaired subjective wellbeing in 727 patients with schizophrenia treated with amisulpride. *Acta Psychiatr Scand* 2007;115:106–13.
14. Lambert M, Reimitz PE, Naber D. Clinical effectiveness of quetiapine: findings of a post-marketing surveillance study in patients with schizophrenia. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2006;10:204–12.
15. Lambert M, Naber D. Current issues in schizophrenia: Overview of patient acceptability, functioning capacity and quality of life. *CNS Drugs* 2004;18(Suppl 2):5–17.
16. Lambert M, Schimmelmann BG, Karow A, Naber D. Subjective well-being and initial dysphoric reaction under antipsychotic drugs – Concepts, measurement and clinical relevance. *Pharmacopsychiatry* 2003;36(Suppl 3):S181–90.
17. Lambert M, Schimmelmann BG, Haasen C, Naber D. Subjektive Befindlichkeit unter neuroleptischer Therapie. *Psychopharmakotherapie* 2002;9:53–9.
18. Laux G, Steinmann C, Glaser T. Langzeitbehandlung chronisch schizophrener Patienten mit Flupenthixoldecanoat. *Psychopharmakotherapie* 2010;17:274–84.
19. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005;353:1209–23.
20. Liemburg E, Aleman A, Bous J, Hollander K, et al. An open randomized pilot trial on the differential effects of aripiprazole versus risperidone on anhedonia and subjective well-being. *Pharmacopsychiatry* 2011;44:109–13.
21. Messer T, Glaser T, Landen H, Schmauss M. Long-term treatment with flupenthixol: results of a post-marketing surveillance study. *J Psychopharmacol* 2009;23:805–13.
22. Naber D, Bullinger M, Karow A. Psychopharmaka und Lebensqualität. In: Riederer PF, Laux G (Hrsg.). *Grundlagen der Neuro-Psychopharmakologie. Ein Therapiehandbuch.* Wien: Springer, 2010.
23. Naber D, Riedel M, Klimke A, Vorbach E-U, et al. Randomized double-blind comparison of olanzapine vs. clozapine on subjective well-being and clinical outcome in patients with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2005;111:106–15.
24. Naber D, Karow A, Lambert M. Subjective well-being under neuroleptic treatment and its relevance for compliance. *Acta Psychiatr Scand* 2005;111(Suppl 427):29–34.
25. Naber D, Moritz S, Lamber M, Pajonk FG, et al. Improvement of schizophrenic patients' subjective well-being under atypical antipsychotic drugs. *Schizophr Res* 2001;50:79–88.
26. 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):181–90.
27. Nasrallah HA. The case for long-acting antipsychotic agents in the post-CATIE era. *Acta Psychiatr Scand* 2007;115:260–7.
28. National CGI. *Clinical Global Impressions.* In: Guy W, Bonato RR (Hrsg.). *Manual for ECDEU Assessment Battery.* 2nd rev. ed. Chevy Chase, Md: National Institute of Mental Health, 1970:12.1–12.6.
29. Nuss P, Tessier C. Antipsychotic medication, functional outcome and quality of life in schizophrenia: focus on amisulpride. *Curr Med Res Opin* 2010;26:787–801.
30. Philipp M, Lesch OM, Walter H, Patras L, et al. Wirksamkeit von Flupenthixol vs. Risperidon auf die Negativsymptomatik schizophrener Patienten. *Psychopharmakotherapie* 2002;9:67–74.
31. Pollice R, Tomassini A, Malavolta M, Di Giovambattista E, et al. Subjective and psychopathological response in patients under different antipsychotic treatments: Are there differences in real clinical practice? *J Biol Regul Homeostat Agents* 2008;22:83–91.
32. Ritsner M, Perelroyzen G, Ilan H, Gibel A. Subjective response to antipsychotics of schizophrenia patients treated in routine clinical practice. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:245–54.
33. Ruhrmann S, Kissling W, Lesch OM, Schmauss M, et al. Efficacy of flupenthixol and risperidone in chronic schizophrenia with predominantly negative symptoms. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;31:1012–22.
34. Vothknecht S, Schoevers RA, de Haan L. Subjective well-being in schizophrenia as measured with the Subjective Well-Being under Neuroleptic Treatment scale: a review. *Aust NZ J Psychiatry* 2011;45:182–92.
35. Wehmeier PM, Kluge M, Schacht A, Helsing K, et al. Patterns of physician and patient rated quality of life during antipsychotic treatment in outpatients with schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2008;42:676–83.
36. Wehmeier P, Kluge M, Schneider E, Schacht A, et al. Quality of life and subjective well-being during treatment with antipsychotics in out-patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;31:703–12.