

Aripiprazol-Depot für ambulante Patienten mit Schizophrenie

Patientenzentrierte Outcomes einer nichtinterventionellen Studie

Daniel Schöttle, Wolfgang Janetzky, Hamburg, Elmar Beck, Möhrendorf, Christoph U. Correll New York/Berlin, und Klaus Wiedemann, Hamburg

In dieser nichtinterventionellen, prospektiven und multizentrischen Studie wurden 242 größtenteils symptomatisch stabile, ambulante Patienten (mittleres Alter: $43,1 \pm 15,1$ Jahre, 55 % männlich) mit Schizophrenie nach oraler Vorbehandlung mit Aripiprazol über 24 Wochen mit Aripiprazol-Depot behandelt.



Aripiprazole once-monthly for outpatients with schizophrenia: patient-centered outcomes from a non-interventional study

In this non-interventional study, outpatients with schizophrenia were treated with aripiprazole once-monthly for 24 weeks. Psychosocial functioning and subjective wellbeing of the patients was monitored. In this analysis, the effectiveness of aripiprazole once-monthly regarding patient-centered outcomes in real-life conditions in a naturalistic population is described and the patient's ratings of effectiveness and tolerability are compared to the physician's ratings.

242 predominantly symptomatically stable patients were enrolled into the non-interventional, prospective, multicentric study. The mean age was 43.1 ± 15.1 years and 55% were male. Patients had been pretreated with oral aripiprazole for a mean of 9.7 ± 22.3 months before being switched to long-acting injectable treatment. Among the outcomes were psychosocial functioning (Global assessment of functioning, GAF), wellbeing (WHO-5 well-being index, WHO-5) and ratings of effectiveness and tolerability by the patients and physicians. Furthermore, the use of additional therapies during the study was gathered, as well as the incidence of adverse events.

At study start, psychosocial functioning was markedly diminished with 47.0 ± 13.9 on the GAF scale. During treatment, it improved significantly and continuously to 60.2 ± 17.0 . Patient's subjective well-being (as a measure of quality of life) was also diminished at study start, amounting to 10.6 ± 5.6 points on the WHO-5 index. During treatment, this improved by 4.8 ± 6.9 to 15.4 ± 5.5 points. In younger patients ≤ 35 years, significantly larger improvements in GAF and numerically larger improvements in WHO-5 were detected. The effectiveness and tolerability of aripiprazole once-monthly was deemed as similarly good to very good by most patients and physicians. Only few adverse events occurred.

After initiation of aripiprazole once-monthly, significant positive effects on functioning and well-being were found during the course of six months. Although the patients were deemed symptomatically stable already under oral medication, further improvements could be achieved with aripiprazole once-monthly. Currently available data on aripiprazole once-monthly are complemented here by a naturalistic setting.

Key words: long-acting injectable, naturalistic study, schizophrenia, subjective well-being, functioning, patient perspective

Dabei wurden das Funktionsniveau (Global assessment of functioning, GAF) und subjektive Wohlbefinden (WHO-5 Well-Being Index, WHO-5) der Patienten beobachtet. In dieser Analyse wird die Wirksamkeit von Aripiprazol-Depot auf patientenzentrierte Outcomes unter Real-Life-Bedingungen in einer naturalistischen Population beschrieben und die Bewertungen der Patienten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit mit denen der Ärzte verglichen. Es wurde außerdem die Nutzung von Zusatztherapien während der Studie erfasst und das Auftreten von Nebenwirkungen protokolliert.

Zu Beginn war das Funktionsniveau deutlich beeinträchtigt und lag bei $47,0 (\pm 13,9)$ auf der GAF-Skala. Während der Behandlung verbesserte es sich signifikant und kontinuierlich auf $60,2 (\pm 17,0)$. Das subjektive Wohlbefinden (als Maß für die Lebensqualität) der Patienten war bei Studienbeginn ebenfalls beeinträchtigt, sie erreichten $10,6 (\pm 5,6)$ Punkte auf dem WHO-5-Fragebogen. Während der Behandlung verbesserte sich dies um $4,8 (\pm 6,9)$ auf $15,4 (\pm 5,5)$ Punkte. Bei jüngeren Patienten ≤ 35 Jahre wurden auf der GAF-Skala signifikant, auf der WHO-5-Skala numerisch stärkere Wirkungen festgestellt. Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Aripiprazol-Depot wurden durch Patienten und Ärzte in ähnlichem Maße überwiegend als gut bis sehr gut bewertet. Insgesamt traten nur wenige Nebenwirkungen auf. Obwohl die Patienten zu Beginn unter oraler Medikation bereits als symptomatisch stabil eingeschätzt wurden, konnten unter Aripiprazol-Depot weitere Verbesserungen erreicht werden. Bisher verfügbare Daten zu Aripiprazol-Depot werden hier um ein naturalistisches Setting ergänzt.

Priv.-Doz. Dr. med. Daniel Schöttle, Prof. Dr. med. Klaus Wiedemann, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, UKE Hamburg, Martinistraße 52, 20246 Hamburg, E-Mail d.schoettle@uke.de

Dr. rer. nat. Wolfgang Janetzky, Lundbeck GmbH, Hamburg

Elmar Beck, ANFOMED GmbH, Möhrendorf

Prof. Dr. Christoph U. Correll, The Zucker Hillside Hospital, Department of Psychiatry, Northwell Health, 75-59263rd St, Glen Oaks, NY 11004, USA; Hofstra Northwell School of Medicine, Department of Psychiatry and Molecular Medicine, 500 Hofstra Blvd, Hempstead, NY 11549, USA; and Charité Universitätsmedizin, Department of Child and Adolescent Psychiatry, Augustenburger Platz 1 (Mittelallee 5A) 13353 Berlin

Schlüsselwörter: Depot-Antipsychotikum, naturalistische Studie, Schizophrenie, subjektives Wohlbefinden, Funktionsniveau, Patientensicht

Psychopharmakotherapie 2020;27:236–46.

Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis können das Funktionsniveau, das subjektive Wohlbefinden und damit die Lebensqualität der Erkrankten erheblich negativ beeinflussen. Bei den meisten Patienten treten wiederholte Episoden auf, die mit positiven oder negativen Symptomen sowie affektiven und kognitiven Störungen einhergehen können. Dabei können insbesondere die negativen und kognitiven Symptome nach einer akuten Episode persistieren und sich negativ auf die Lebensqualität und das Wohlbefinden der Betroffenen auswirken und die Patienten daran hindern nach einer Episode auf ihr früheres Funktionsniveau zurückzukommen [17]. Die Beeinträchtigungen beginnen schon in den ersten Jahren der Erkrankung, was eine frühe und kontinuierliche Intervention notwendig macht, um wiederholte Rückfälle zu verhindern und nach einer Krankheitsperiode Funktionsniveau, Kognition und Affekt wiederherzustellen [12, 13]. Einer der wichtigsten Faktoren zur Verhinderung von Rezidiven ist dabei die Adhärenz zur medikamentösen Therapie. Diese ist auch schon bei Ersterkrankten oft gering und Non- oder Partialadhärenz häufig [26, 64], was vielfältige Gründe hat [67, 69]. Eine der Möglichkeiten, die Adhärenz zu optimieren und besser erfassen zu können, besteht in der Verschreibung von Depotformulierungen [11]. Dieser Effekt zeigt sich unter streng kontrollierten Bedingungen, wie dies in randomisiert-kontrollierten Studien (RCT) der Fall ist, in nur geringem Ausmaß [33], ist aber in Studien unter lebensnahen Bedingungen mit einer gering vorselektierten und die klinische Realität abbildenden Patientenclientel sehr deutlich sichtbar [31, 32, 60, 61]. Aripiprazol-Depot ist ein atypisches Depot-Antipsychotikum, das ein Dopamin-D₂-Partialagonist ist und im Abstand von vier Wochen verabreicht wird [40]. Unter Aripiprazol-Depot verbessert sich auch im direkten Vergleich mit Paliperidonpalmitat die Lebensqualität nachhaltig und in einem klinisch relevanten Maß, wie durch die QUALIFY-Studie gezeigt wurde [41–43]. Die Verbesserungen betrafen in dieser Studie auch das Funktionsniveau und die Arbeitsfähigkeit der Patienten [46]. In einer vordefinierten explorativen Subgruppenanalyse wurde außerdem gezeigt, dass jüngere Patienten ≤ 35 Jahre am meisten von der Behandlung mit Aripiprazol-Depot profitierten [42]. In einer aktuellen naturalistischen Studie waren bei in der Regelversorgung behandelten Patienten Funktionsniveau und Lebensqualität unter Aripiprazol-Depot höher als mit oralen Antipsychotika [2]. Von entscheidender Bedeutung, ob und wie zuverlässig eine Medikation eingenommen wird, ist die Bewertung der Wirksamkeit und Verträglichkeit durch die Patienten. Hierbei kann

sich die ärztliche Einschätzung und die der Patienten deutlich unterscheiden [44, 52], was zeigt, dass die Erfassung der Bewertung durch den Patienten einen besonderen Stellenwert bei Verlaufsstudien haben sollte. Insbesondere hängt bei Patienten die Motivation zur Adhärenz nicht nur von Verbesserungen der Symptome und wenig Nebenwirkungen ab, sondern mit wachsender Therapiedauer auch zunehmend von subjektiv wichtigen Bereichen wie dem psychosozialen Funktionsniveau und der Lebensqualität [30, 47, 49].

Nichtinterventionelle Studien können die vorliegende wissenschaftliche Evidenz aus randomisiert-kontrollierten Studien und Metaanalysen um wertvolle Daten aus der Routineanwendung bei heterogenen Patientenpopulationen unter klinischen Alltagsbedingungen ergänzen. Sie bieten die Möglichkeit, unter anderem die Praktikabilität der Anwendung und die subjektiven Erfahrungen der Patienten zu Verträglichkeit, Wirkung und Nebenwirkungen, Wohlbefinden und Lebensqualität zu erfassen und somit zu „Real-World“-Ergebnissen zu gelangen.

In der hier vorgestellten Studie wurden 242 symptomatisch stabile Patienten mit Aripiprazol-Depot über sechs Monate behandelt und beobachtet.

In dieser Studie war es wichtig, eine möglichst naturalistische Patientenpopulation, die klinischen Alltagsbedingungen in ihren Eigenschaften nahekommt, zu beobachten. Es sollte evaluiert werden, ob sich Ergebnisse aus den Zulassungsstudien zu Aripiprazol-Depot, die aus selektierten, homogenen Patientenpopulationen gewonnen wurden [19, 21, 28], auf den Behandlungsalltag übertragen lassen. Die Patienten wurden erst in die Studie aufgenommen, nachdem über die Behandlung mit Aripiprazol-Depot bereits entschieden war. Während der vorhergehenden oralen Therapie waren die meisten Patienten bereits nach Einschätzung des behandelnden Arztes symptomatisch stabil. Die stabile Phase dauerte im Mittel bereits $5,9 \pm 18,2$ Monate an, dabei waren 91 Patienten (39,2%) weniger als einen Monat stabil und 28 (12,1%) gar nicht stabil. Die Daten zur Psychopathologie (Brief psychiatric rating scale, BPRS) und Krankheitsschwere (Clinical global impression – severity, CGI-S und Clinical global impression – improvement, CGI-I) wurden bereits veröffentlicht und diskutiert [53, 54]. Zusammengefasst änderte sich der BPRS-Gesamtscore signifikant im Verlauf der sechsmonatigen Behandlung um $-13,8$ Punkte ($\pm 16,0$; 95%-Konfidenzintervall [KI]: $-15,9$ bis $-11,7$; $p < 0,001$). Die CGI-S-Scores verschoben sich signifikant ($p < 0,001$) zu niedrigeren Werten, wobei sich 35,3% der Patienten um einen Punkt und 24,3% sogar um zwei Punkte oder noch mehr verbesserten.

Im vorliegenden Artikel werden weitere Ergebnisse der Studie vorgestellt. Das Funktionsniveau der Patienten wurde durch die behandelnden Ärzte anhand der Global Assessment of Functioning (GAF)-Skala eingeschätzt. Die Patienten berichteten mittels des WHO-5-Well-being-Index zu ihrem Wohl-

befinden und damit zur Lebensqualität. Die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Behandlung mit Aripiprazol-Depot wurden von den Patienten und Ärzten auf einer vierstufigen Skala bewertet und die jeweiligen Einschätzungen miteinander verglichen. Außerdem wurden stationäre Aufenthalte, Krankenschreibungen und nichtmedikamentöse zusätzliche Therapien erfragt.

Methoden

Studiendesign

Dies war eine multizentrische, prospektive, nichtinterventionelle Studie nach dem Arzneimittelgesetz (AMG § 4 Abs. 23 Satz 3). Vor ihrer Durchführung wurde die Zustimmung der internationalen Ethik-Kommission Freiburg eingeholt (Nummer: 014/1336).

Die Daten stammen aus 75 Behandlungszentren in Deutschland, der Großteil der Patienten wurde bei niedergelassenen Ärzten (53 niedergelassene Fachärzte, 22 Fachärzte in PIAs) behandelt. Die Daten wurden im Zeitraum von Juli 2014 bis März 2016 erhoben. Die Patienten wurden ambulant behandelt und erhielten alle vier Wochen (–2/+5 Tage) die Aripiprazol-Depotmedikation. Bei jeder Vorstellung wurden Daten erhoben wie in **Abbildung 1** gezeigt.

Patienten

An der Studie konnten ambulante, volljährige Patienten mit einer Schizophrenie-Diagnose (F20.X nach ICD-10) teilnehmen, deren orale Medikation mit Aripiprazol auf Aripiprazol-Depot umgestellt wurde (Anwendung gemäß Fachinformation), wenn der behandelnde Arzt dies für sinnvoll hielt oder der Patient dies wünschte. Über die Umstellung wurde unabhängig von der Studienteilnahme entschieden.

Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen, wenn Aripiprazol-Depot kontraindiziert war, wenn eine Schwangerschaft geplant war oder bestand oder wenn eine Patientin stillte. Auch wurden Patienten ausgeschlossen, die sich in einem Abhängigkeitsverhältnis zum Studienpersonal befanden (z. B. Verwandtschaft) oder die nach Einschätzung des Arztes die Studie nur mangelhaft verstehen konnten oder Anzeichen für eine Nichtbefolgung des Beobachtungsplans zeigten.

Zielvariablen

Das Funktionsniveau wurde mittels der GAF(Global assessment of functioning)-Skala erhoben. Sie stellt das Funktionsniveau des Patienten als Angabe zwischen 100 % (hervorragende Leistungsfähigkeit, keine Symptome) und 1 % dar (ständige Gefahr, sich oder andere schwer zu verletzen ODER anhaltende Unfähigkeit, die minimale persönliche Hygiene aufrechtzuerhalten ODER ernsthafter Selbsttötungsversuch mit eindeutiger Todesabsicht). Eine Veränderung wurde gemäß Amri und Kollegen [1] als klinisch relevant eingestuft, wenn sich eine Änderung um vier Punkte ergab. Außerdem wurden für Sensi-

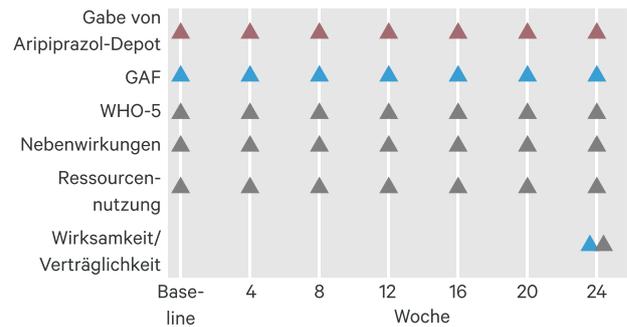


Abb. 1. Studiendesign. Die Patienten wurden im Abstand von vier Wochen mit Aripiprazol-Depot behandelt (rote Symbole). Bei jeder Vorstellung wurden Daten erhoben wie in der Abbildung gezeigt. Blaues Symbol: Angabe durch den Arzt; graues Symbol: Angabe durch den Patienten; GAF: Global Assessment of Functioning; WHO-5: WHO-5 Well-being-Index

tivitätsanalysen auch Verbesserungen von 10 oder 12 Punkten herangezogen, die ebenfalls von Amri diskutiert werden.

Der WHO-5-Well-being-Index ist ein kurzer Fragebogen, der von den Patienten ausgefüllt wird. Es werden fünf Fragen nach dem Wohlbefinden gestellt, die sowohl auf mögliche aktivierende als auch sedierende Effekte der Behandlung abzielen [63]. Der Patient soll dabei einschätzen, für welchen Zeitraum innerhalb der letzten zwei Wochen eine Aussage für ihn zutrifft. Es ergeben sich Werte von 0 (zu keinem Zeitpunkt) bis 5 (die ganze Zeit) und dadurch ein Gesamtwert von 0 bis 25. Eine Änderung von 10 % gilt als klinisch relevant [63]. Bei Werten unter 13 liegt zudem ein Risiko für eine Depression vor [63]. Der individuelle Eindruck von Wirksamkeit und Verträglichkeit der Behandlung mit Aripiprazol-Depot wurde von den Patienten und Ärzten auf einer vierstufigen Skala bewertet, die von „sehr gut“ über „gut“ und „mäßig“ bis „schlecht“ reichte. Es wurden außerdem die Nutzung weiterer, nichtpharmakologischer Therapieformen (Psychotherapie, Soziotherapie, Ergotherapie, Arbeitstherapie/Arbeitsrehabilitation) und andere deskriptive Parameter des Verlaufs abgefragt. Darunter waren Krankenhausaufenthalte (stationär und in einer Tagesklinik) und Krankenschreibungen.

Während der Studie auftretende Nebenwirkungen wurden ebenfalls registriert.

Andere Zielvariablen aus derselben Studie werden an anderer Stelle diskutiert [53, 54].

Statistik

Die erhobenen Daten wurden zusammengefasst und detailliert beschrieben. Mittelwert und Standardabweichung wurden für quantitative Variablen berechnet. Häufigkeitszählungen wurden für nominale und ordinale Variablen vorgenommen. Fehlende Werte wurden bei mehrfach erhobenen Variablen nach der LOCF-Methode (Last observation carried forward) ergänzt, wenn außer dem Baseline-Wert mindestens ein weiterer Wert vorlag. Es wurden keine statistischen

Tab. 1. Patientendisposition

Behandelte Patienten [n]	242
Geschlecht, männlich [n (%)]	133 (55,0)
Alter [Jahre ⁺ (SD)]	43,1 (15,1)
BMI, Mittelwert (SD) [kg/m ²]	29,3 (6,9)
Familienstatus, n = 241 [n (%)]	
■ Single	151 (62,7)
■ Verheiratet	41 (17,0)
■ Geschieden	23 (9,5)
■ In einer Beziehung	12 (5,0)
■ Verwitwet	11 (4,6)
■ Getrennt lebend	3 (1,2)
Berufliche Situation, n = 239 [n (%)]	
■ Berentet	99 (41,4)
– Davon frühverrentet wegen psychiatrischer Erkrankung	53 (22,2)
■ Arbeitslos	73 (30,5)
■ Vollzeit erwerbstätig	28 (11,7)
■ Teilzeit erwerbstätig	15 (6,3)
■ Schule/Ausbildung/Umschulung	13 (5,4)
■ Hausfrau/Hausmann	11 (4,6)
Alter [n (%)]	
■ ≤35 Jahre	89 (36,8)
■ > 35 Jahre	153 (63,2)
Alter bei Auftreten der ersten Episode	29,7 (13,8)
Alter bei Diagnosestellung [Jahre ⁺ (SD)]	30,9 (13,0)
Dauer der unbehandelten Psychose [Jahre ⁺ (SD)]	1,2 (8,0)
Zeit seit Diagnosestellung [n (%)]*	
■ ≤5 Jahre	78 (32,4)
■ > 5 Jahre	163 (67,6)
Anzahl der schizophrenen Episoden [n (%)]*	
■ ≤5 Episoden/davon erste Episode	137 (57,1)/19 (7,9)
■ > 5 Episoden	103 (42,9)
■ ≤3 Episoden	83 (34,6)
■ > 3 Episoden	157 (65,4)
BPRS bei Baseline (FAS [LOCF], n = 228), Mittelwert (SD)	54,1 (15,6)
CGI-S bei Baseline (FAS [LOCF], n = 235), Mittelwert (SD)	4,8 (0,8)
GAF bei Baseline (FAS [LOCF], n = 235), Mittelwert (SD)	47,0 (13,9)
WHO-5 bei Baseline (FAS [LOCF], n = 235), Mittelwert (SD)	10,6 (5,6)
Stabilität bei Baseline (n = 232) [n (%)]	204 (87,9)
Dauer der stabilen Phase [Monate ⁺ (SD)]	5,9 (18,2)
Dauer der stabilen Phase < 1 Monat [n (%)]	91 (39,2)

Soweit nicht anders angegeben beziehen sich die Daten auf alle eingeschlossenen Patienten; *Mittelwert; *Erhebung bei Studienbeginn, einzelne Patientendaten fehlend; SD: Standardabweichung; FAS (LOCF): Full Analysis Set (Last observation carried forward)

Hypothesen formuliert. Für gepaarte Stichproben wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verwendet. Änderungen in der Randverteilung von Kreuztabellen wurden mithilfe des Tests von Bhapkar auf statistische Signifikanz untersucht. Eine α -Adjustierung erfolgte nicht.

Eine vordefinierte explorative Subgruppenanalyse wurde stratifiziert nach Alter (≤ 35 vs. > 35 Jahre) durchgeführt. Weitere explorative Post-hoc-Analysen erfolgten stratifiziert nach Zeit seit Diagnosestellung (≤ 5 vs. > 5 Jahre), Anzahl der Episoden (≤ 5 vs. > 5 und ≤ 3 vs. > 3), Schweregrad der Erkrankung bei Baseline (CGI-S 3–4 vs. 5–7) und hinsichtlich des Geschlechts.

Ergebnisse

278 Patienten wurden von ihren Ärzten als mögliche Teilnehmer gemeldet. Beim ersten Screening wurden 243 Patienten in die Studienkohorte aufgenommen, die mit oralem Aripiprazol für im Mittel 9,7 ($\pm 22,3$) Monate vorbehandelt worden waren. Ein Patient erhielt keine Injektion mit Aripiprazol-Depot, er wurde deshalb nicht mit in die Analyse aufgenommen. Demographische und klinische Charakteristika der 242 analysierten Patienten zu Baseline sind in **Tabelle 1** aufgeführt. Der GAF-Score lag zu Beginn bei 47,0 ($\pm 13,9$), die Patienten zeigten also im Mittel deutliche Beeinträchtigungen des Funktionsniveaus in verschiedenen Bereichen. Der WHO-5-Mittelwert lag bei 10,6 ($\pm 5,6$), das Wohlbefinden der Patienten war also deutlich beeinträchtigt.

Funktionsniveau (GAF)

Das Funktionsniveau stieg während der Studie kontinuierlich und nahm insgesamt signifikant um 13,2 Punkte zu ($\pm 16,1$; 95%-KI 11,2–15,3) mit einem Endwert von 60,2 ($\pm 17,0$) (**Abb. 2**). 180 Patienten (76,6%) verbesserten sich im Studienzeitraum, 35 (14,9%) behielten ihr Niveau bei, und bei 20 Patienten (8,5%) verschlechterte sich das Funktionsniveau. 166 Patienten (70,6%) verbesserten sich um mindestens vier Punkte, was beim Großteil der Patienten eine klinisch signifikante Besserung nach Amri [1] bedeutet (**Abb. 3**). 130 Patienten (55,3%) verbesserten sich um mindestens zehn Punkte und 100 Patienten (42,6%) verbesserten sich um mindestens 12 Punkte (Sensitivitätsanalysen).

Subjektives Wohlbefinden der Patienten (WHO-5)

Die Werte auf dem WHO-5-Fragebogen nahmen innerhalb der 24 Wochen signifikant um 4,8 Punkte zu ($\pm 6,9$; 95%-KI 3,9–5,7; **Abb. 4**). Zu Woche 24 wurde ein Wert von 15,4 ($\pm 5,5$) erreicht. Auch hier war die Verbesserung kontinuierlich. Bei 183 Patienten (77,9%) verbesserte sich das Wohlbefinden, bei 13 (5,5%) blieb es gleich, und bei 39 (16,6%) verschlechterte es sich. Bei Betrachtung der einzelnen Aussagen des WHO-5-Fragebogens fiel die Verbesserung für jedes Item ähnlich aus: sie betrug je etwa einen Punkt zwischen Baseline und Woche 24 (**Abb. 5**).

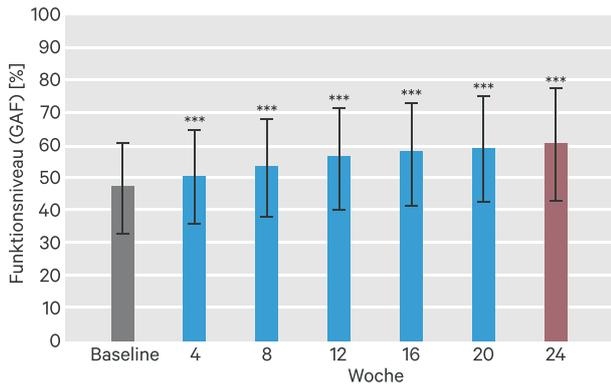


Abb. 2. Funktionsniveau (Global assessment of functioning, GAF) Fehlerbalken geben Standardabweichung an. *** signifikante Änderung gegenüber Baseline, $p < 0,001$

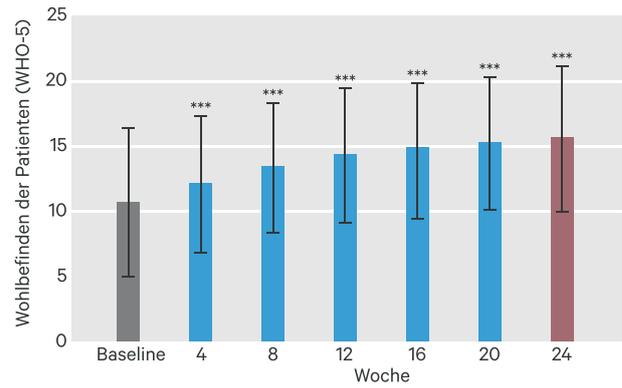


Abb. 4. Wohlbefinden nach dem WHO-5-Fragebogen Fehlerbalken geben Standardabweichung an. *** signifikante Änderung gegenüber Baseline, $p < 0,0001$

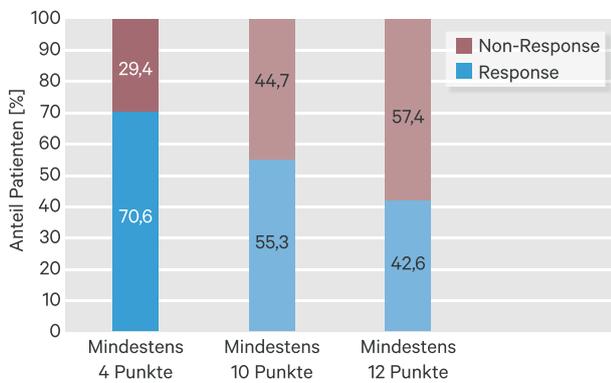


Abb. 3. Anteil der Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung auf der GAF-Skala (mindestens 4 Punkte), sowie Anteil mit mindestens 10 oder 12 Punkten Verbesserung (Sensitivitätsanalysen)

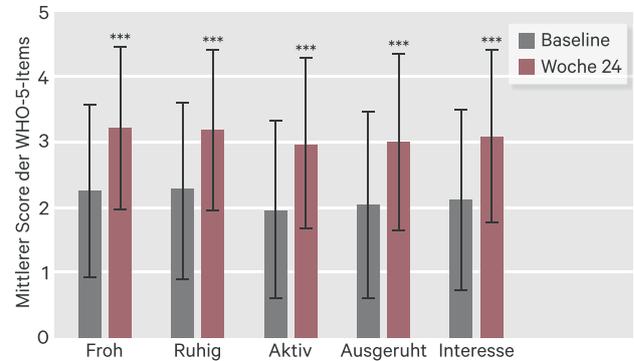


Abb. 5. Einzelle Items auf dem WHO-5-Well-being-Index Froh: „In den letzten zwei Wochen war ich froh und guter Laune“; Ruhig: „... habe ich mich ruhig und entspannt gefühlt“; Aktiv: „... habe ich mich energisch und aktiv gefühlt“; Ausgeruht: „... habe ich mich beim Aufwachen frisch und ausgeruht gefühlt“; Interesse: „... war mein Alltag voller Dinge, die mich interessieren“. *** signifikante Änderung gegenüber Baseline, $p < 0,0001$

Subgruppen-Analysen

Explorative Analysen sollten klären, ob das Ansprechen der Patienten auf die Behandlung abhängig ist von

- dem Alter der Patienten,
- der Dauer der Erkrankung (Zeit seit Diagnosestellung),
- der Anzahl der Episoden,
- dem Geschlecht der Patienten oder
- dem Schweregrad der Erkrankung zu Beginn.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Alter

Bei jüngeren Patienten ≤ 35 Jahre verbesserte sich das Funktionsniveau im Beobachtungszeitraum um 16,4 Punkte auf der GAF-Skala ($\pm 18,3$; 95%-KI 12,4–20,3; **Abb. 6**). Bei älteren Patienten > 35 Jahren waren es nur 11,4 Punkte ($\pm 14,4$; 95%-KI 9,1–13,8). Die Unterschiede zwischen den Altersgruppen waren in den Wochen 4, 16, 20 und 24 signifikant (Wilcoxon-Two-Sample-Test: $p = 0,0092$; $p = 0,0429$; $p = 0,0459$; $p = 0,0222$). 80,2% der Patienten ≤ 35 Jahren zeigten eine Verbesserung, 12,8% blieben unverändert, und bei 7,0% verschlechterte sich das Funktionsniveau. Bei den älteren Patienten kam es bei 74,5% zu einer Verbesserung, 16,1% blieben

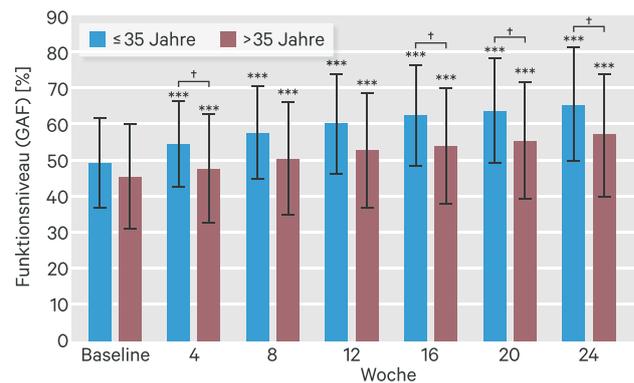


Abb. 6. Funktionsniveau der Patienten auf der GAF-Skala, stratifiziert nach Alter. Fehlerbalken geben Standardabweichung an. *** signifikante Änderung gegenüber Baseline, $p < 0,0001$; + signifikanter Unterschied zwischen den Altersgruppen, $p < 0,05$

unverändert und 9,4% verschlechterten sich. Eine klinisch signifikante Verbesserung im Funktionsniveau, definiert als eine Verbesserung um mindestens vier Punkte, wurde bei

Tab. 2. Veränderung des Funktionsniveaus (GAF) und des Wohlbefindens (WHO-5) für unterschiedliche Subgruppen (n = 240–242)

Stratifizierung	Anzahl Patienten [n (%)]	GAF: Mittelwert (SD) bei Studienbeginn (FAS [LOCF]-Population)	GAF: Änderung nach 24 Wochen vs. Studienbeginn (SD)	p-Wert ^a für Gruppenvergleich (Woche 24 – Baseline)	WHO-5: Mittelwert (SD) bei Studienbeginn (FAS [LOCF]-Population)	WHO-5: Änderung nach 24 Wochen vs. Studienbeginn (SD)	p-Wert ^a für Gruppenvergleich (Woche 24 – Baseline)
Alter							
■ ≤35 Jahre	89 (36,8)	49,3 (12,4)	16,4 (18,3)	0,0222	10,9 (5,6)	5,6 (7,4)	0,2484
■ > 35 Jahre	153 (63,2)	45,7 (14,6)	11,4 (14,4)		10,5 (5,7)	4,4 (6,7)	
Zeit seit Diagnosestellung*							
■ ≤5 Jahre	78 (32,4)	46,7 (13,5)	16,2 (18,7)	0,0713	9,8 (5,2)	5,7 (6,3)	0,4219
■ > 5 Jahre	163 (67,6)	47,1 (14,2)	11,8 (14,5)		11,0 (5,8)	4,4 (7,2)	
Anzahl Episoden bisher*							
■ ≤5 Episoden	137 (57,1)	48,3 (13,7)	14,3 (16,9)	0,2937	10,2 (5,2)	5,6 (6,4)	0,0659
■ > 5 Episoden	103 (42,9)	45,3 (14,2)	11,5 (14,6)		11,3 (6,1)	3,8 (7,5)	
Anzahl Episoden bisher*							
■ ≤3 Episoden	83 (34,6)	49,2 (14,7)	13,6 (17,1)	0,2022	10,7 (4,9)	5,0 (6,0)	0,0610
■ > 3 Episoden	157 (65,4)	45,9 (13,4)	12,9 (15,4)		10,6 (5,9)	4,7 (7,4)	
Geschlecht							
■ Weiblich	109 (45,0)	46,4 (14,0)	15,1 (16,9)	0,0792	10,8 (5,1)	5,0 (6,6)	0,8114
■ Männlich	133 (55,0)	47,5 (13,9)	11,7 (15,2)		10,5 (6,0)	4,7 (7,3)	
Schweregrad zu Studienbeginn*							
■ Leicht – mäßig krank (CGI-S 3–4)	91 (37,9)	55,8 (11,3)	9,3 (10,7)	0,0741	11,8 (4,8)	4,3 (6,3)	0,9785
■ Deutlich – sehr schwer krank (CGI-S 5–7)	149 (62,1)	41,6 (12,6)	15,6 (18,3)		9,9 (6,0)	5,1 (7,3)	

SD: Standardabweichung; *Erhebung bei Studienbeginn, einzelne Patientendaten fehlend; FAS (LOCF): Full Analysis Set (Last observation carried forward); ^a Wilcoxon Two-Sample Test

jüngeren Patienten ≤ 35 Jahren in 77,9 % der Fälle beobachtet, bei älteren Patienten > 35 Jahren in 66,4 % der Fälle. Verbesserungen um mindestens 10 oder 12 Punkte (Sensitivitätsanalysen) wurde bei jüngeren Patienten ≤ 35 Jahren in 67,4 % beziehungsweise 54,7 % der Fälle beobachtet, bei älteren Patienten > 35 Jahren in 48,3 % beziehungsweise 35,6 % der Fälle. Die Ansprechraten bei 10 oder 12 Punkten waren signifikant verschieden zwischen den Altersgruppen (Fischers Exakter Test, jeweils p = 0,006).

Bei Patienten ≤ 35 Jahren verbesserte sich während der Beobachtungszeit das Wohlbefinden um 5,6 Punkte auf dem WHO-5-Well-being-Index (± 7,4; 95%-KI 4,0–7,2). Bei älteren Patienten > 35 Jahren waren es nur 4,4 Punkte (± 6,7; 95%-KI 3,3–5,5). Von den jüngeren Patienten erfuhren 81,4 % eine Verbesserung, von den älteren waren es 75,8 %. Diese Unterschiede waren nicht signifikant.

Bei allen Einzelitems des WHO-5-Fragebogens wiesen jüngere Patienten tendenziell etwas stärkere Verbesserungen auf, die aber gegenüber älteren Patienten nicht signifikant waren.

Geschlecht

Frauen hatten zu Beginn im Mittel ein geringeres Funktionsniveau als Männer. Im Lauf der Studie veränderte sich das Funk-

tionsniveau bei den Frauen um durchschnittlich 15,1 Punkte (± 16,9), bei männlichen Patienten waren es 11,7 Punkte (± 15,2) (Abb. 7). Der Unterschied zwischen den Geschlechtern zu Studienende war nicht signifikant (p = 0,0792; Wilcoxon-Two-Sample-Test, Tab. 2). Unterschiede beim Wohlbefinden waren geringfügig und nicht signifikant.

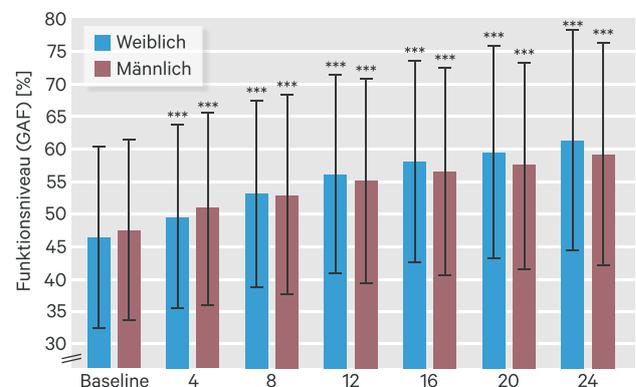


Abb. 7. Funktionsniveau der Patienten auf der GAF-Skala, stratifiziert nach Geschlecht. Fehlerbalken geben Standardabweichung an. *** signifikante Änderung gegenüber Baseline, p < 0,0001

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

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

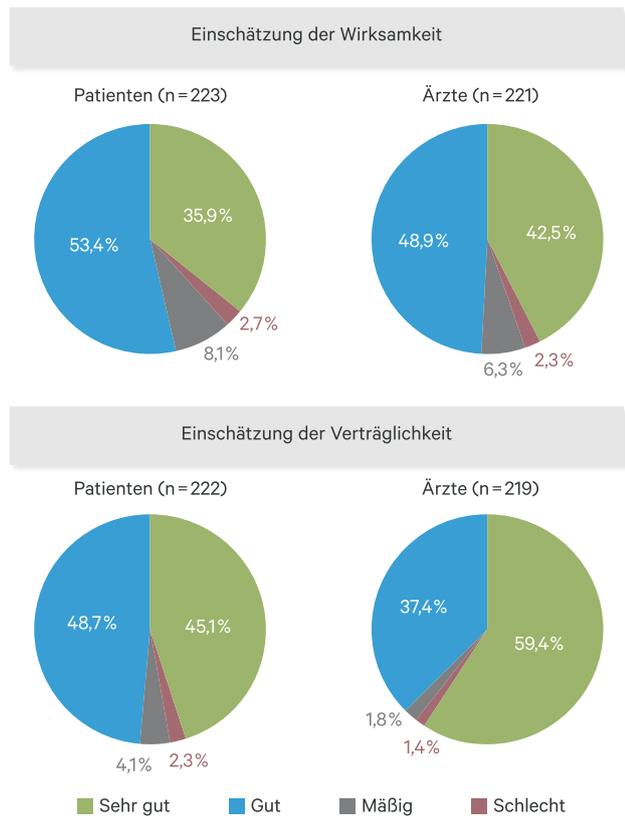


Abb. 8. Einschätzung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Aripiprazol-Depot durch Ärzte und Patienten (jeweils Prozent mit dieser Angabe)

Schweregrad der Erkrankung zu Studienbeginn

Bei leichter erkrankten Patienten (CGI-S 3 oder 4 bei Baseline) verbesserte sich das Funktionsniveau im Lauf der Studie um durchschnittlich 9,3 Punkte ($\pm 10,7$), bei schwerer erkrankten Patienten (CGI-S 5, 6 oder 7 bei Baseline) waren es 15,6 Punkte ($\pm 18,3$). Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht signifikant ($p=0,0741$; Wilcoxon-Two-Sample-Test, Tab. 2). Auch auf dem WHO-5-Index waren die Unterschiede zu Studienende nicht signifikant.

Alle weiteren Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen waren ebenfalls nicht signifikant.

Einschätzung der Wirksamkeit und Verträglichkeit

Die Wirksamkeit der Behandlung mit Aripiprazol-Depot wurde durch die Patienten in 35,9% der Fälle als sehr gut und in 53,4% als gut bewertet. Die behandelnden Ärzte schätzten diese in 42,5% der Fälle als sehr gut und in 48,9% der Fälle als gut ein (Abb. 8). 2,7% der Patienten und 2,3% der Ärzte beurteilten die Wirksamkeit als schlecht. Die Unterschiede in den Bewertungen zwischen Patienten und Ärzten waren nicht signifikant.

Die Verträglichkeit von Aripiprazol-Depot wurde von den Patienten zu 45,1% als sehr gut und zu 48,7% als gut beschrieben. Die Ärzte bewerteten diese in 59,4% der Fälle sehr gut und in

37,4% gut. 2,3% der Patienten und 1,4% der Ärzte empfanden die Verträglichkeit als schlecht. Insgesamt war die Einschätzung der Verträglichkeit zwischen Ärzten und Patienten signifikant verschieden (ANOVA, $p < 0,001$).

Nutzung von nichtpharmakologischen Therapieformen und zusätzliche Inanspruchnahme von medizinischen Leistungen

Die Nutzung weiterer, nichtpharmakologischer Therapien sowie die Inanspruchnahme von medizinischen Leistungen während der Studie wurden erfragt. Die erhobenen Daten sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Gründe für Umstellung auf Aripiprazol-Depot

Die behandelnden Ärzte wurden nach den Gründen für die Umstellung auf Aripiprazol-Depot befragt. Die häufigsten genannten Gründe waren Verbesserung der Adhärenz/Sicherstellung der Medikamenteneinnahme (117-mal angegeben, 49,2%), gefolgt von besserer/guter Verträglichkeit (41; 17,2%), Wunsch des Patienten (33; 13,9%), bessere/gute Wirksamkeit (29; 12,2%) und einfache Handhabung (22; 9,2%).

Fortführung von Aripiprazol-Depot

Daten zur Fortführung von Aripiprazol-Depot lagen für 224 Patienten vor. 200 Patienten (89,3%) gaben an, im Anschluss an die Studie die Therapie mit Aripiprazol-Depot fortführen zu wollen, während 24 Patienten (10,7%) nicht weiter mit Aripiprazol-Depot behandelt werden wollten. Die häufigsten Gründe für einen Abbruch der Therapie waren der Wunsch

Tab. 3. Nutzung von Zusatztherapien und zusätzlichen medizinischen Leistungen während der Studie

Outcome	Nutzer während der 24-wöchigen Studie (n = 237) [n (%)]
Nichtmedikamentöse Therapie*	96 (40,5)
■ Arbeitstherapie	28 (11,8)
■ Psychotherapie	31 (13,1)
■ Soziotherapie	43 (18,1)
■ Ergotherapie	32 (13,5)
■ Andere	18 (7,6)
Zusätzliche medizinische Leistungen	
■ Krankenschreibung wegen Schizophrenie	52 (22,1), davon während der Studie neu krankgeschrieben: 23 (9,8) (n = 235)
■ Hospitalisierung wegen Schizophrenie	24 (10,1)
■ Behandlung in Tagesklinik wegen Schizophrenie	5 (2,1)
■ Zusätzliche Kontrollbesuche beim Arzt	50 (21,1)

* Die Patienten nutzten bis zu 5 verschiedene Arten der nichtmedikamentösen Therapie

des Patienten (n=9; 4,0%), mangelnde Effektivität (n=6; 2,7%) und Nebenwirkungen (n=7; 3,1%). Für einen Patienten wurden zwei Gründe für den Abbruch angegeben (Wunsch des Patienten und mangelnde Effektivität).

Sicherheit und Verträglichkeit

Im Untersuchungszeitraum wurden 153 unerwünschte Ereignisse registriert, die bei 102 Patienten (42,2%) auftraten (Tab. 4). Von diesen Ereignissen wurden 133 als wahrscheinlich oder möglicherweise behandlungsbedingte Nebenwirkungen eingestuft; sie traten bei 96 Patienten (39,7%) auf. Das häufigste Ereignis gehörte zur Kategorie „Medikationsfehler/Fehlanwendung“; meist setzten die Patienten das orale Aripiprazol früher ab als in der Fachinformation empfohlen (2 Wochen nach Beginn der ersten Injektion).

Diskussion

Schizophrene Erkrankungen nehmen häufig einen chronischen Verlauf und stellen einen der häufigsten Gründe für Behinderungen weltweit dar [23]. Sie beginnen häufig im Jugend- oder frühen Erwachsenenalter und haben in dieser weichenstellenden Phase des Lebens einen erheblichen negativen Einfluss [25].

Das Erreichen und Aufrechterhalten einer guten Lebensqualität ist ein wichtiges Therapieziel in der Behandlung von Patienten mit Schizophrenie [8]. Subjektives Wohlbefinden stellt ein wichtiges Element der Lebensqualität dar [63]. Während sich aber Wohlbefinden auf positive hedonistische Aspekte des Lebens bezieht, ist die Lebensqualität ein weitreichenderes Konzept, das Sinn und Ziel im Leben sowie die persönliche Position im kulturellen System und Wertesystem mit einschließt [57]. Etwas enger definiert ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-related quality of life, HRQoL). Laut Karow und Naber werden meist drei Dimensionen der HRQoL genannt: 1. Subjektives Wohlbefinden und Erfüllung, 2. Funktionalität im täglichen Leben, einschließlich Selbstpflege und Ausfüllen der sozialen Rollen und 3. externe materielle und soziale Ressourcen [29]. Die hier erhobenen Größen GAF und WHO-5 können also als Bestandteile der gesundheitsbezogenen Lebensqualität angesehen werden. Die Funktionsfähigkeit, das subjektive Wohlbefinden und die hiermit verbundene Lebensqualität haben mit zunehmender Therapiedauer einen immer größeren Einfluss auf die Adhärenz [30, 49], welche wiederum mit der wichtigste Prädiktor für weitere Rezidive zu sein scheint [10].

Diese nichtinterventionelle Studie wurde als Ergänzung zu früheren kontrollierten Studien [21, 28, 42, 58] durchgeführt. Es wurden ein naturalistisches Setting und Patienten gewählt, die überwiegend von den behandelnden Ärzten als bereits symptomatisch stabil eingeschätzt wurden und mit oralem Aripiprazol vorbehandelt waren [54]. Hier berichten wir die Ergebnisse zum Funktionsniveau (GAF), subjektiven Wohlbe-

Tab. 4. Nebenwirkungen

Nebenwirkungen	[n (%)]
Alle unerwünschten Ereignisse	153 (42,2)
Nebenwirkungen ^a	133 (39,7)
Nebenwirkung, die bei mindestens 5 % der Patienten auftrat	
Unangebrachter Zeitpunkt der Medikamenteneinnahme ^b	60 (24,8)
Weitere Nebenwirkungen von klinischem Interesse	
■ Nebenwirkungen im Zusammenhang mit extrapyramidalen Symptomen	7 (2,9)
■ Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Gewichtsveränderungen	1 (0,4)

^a Nebenwirkungen waren definiert als unerwünschte Ereignisse, die nach Einschätzung des Arztes wahrscheinlich oder möglicherweise mit der Medikation in Zusammenhang standen.

^b Medikamenteneinnahme zum falschen Zeitpunkt wird nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medra) als eine „unerwünschte Nebenwirkung“ klassifiziert. In den meisten Fällen wurde orales Aripiprazol früher abgesetzt als in der Fachinformation empfohlen.

finden (WHO-5) und weitere Daten, die für die Patientensicht der Behandlung relevant sind.

Die Mehrheit der Patienten (n = 151; 62,7%) war Single, was auch in anderen Studien beobachtet wird [50]. Auch waren nur wenige der Patienten erwerbstätig (in Vollzeit: 28 [11,7%]), wohingegen berentete Patienten die größte Gruppe mit 99 Patienten (41,4%) bildeten, wovon 53 Patienten wegen einer psychiatrischen Erkrankung frühberentet waren. Dies macht deutlich, dass die berufliche Funktionalität bei diesen Patienten gering war, was die soziale Isolation verschärfen und das Eingehen oder Aufrechterhalten von zwischenmenschlichen Beziehungen noch weiter erschweren kann [5]. Allerdings kann das Behandlungssetting eine entscheidende Bedeutung haben und die Kombination aus intensiven psychosozialen Interventionen und regelmäßiger pharmakologischer Therapie, wie dies mit Depotpräparaten möglich ist, den Funktionsstatus erheblich positiv beeinflussen [34, 45, 55].

Der Wert auf der GAF-Skala lag zu Beginn der Behandlung bei 47,0 (± 13,9), die Patienten zeigten also im Mittel erhebliche Beeinträchtigungen des Funktionsniveaus. Während der Behandlung verbesserten sich die GAF-Werte signifikant. Zum Studienende stieg der GAF-Wert auf 60,2 (± 17,0), die Einschränkungen waren also deutlich geringer und der Zuwachs an Funktionalität von 13,2 Punkten ist als klinisch relevant einzustufen [1]. Unsere Ergebnisse sind in Übereinstimmung mit den Ergebnissen anderer Studien zu Aripiprazol-Depot [2, 14, 22]. Änderungen der GAF-Skalenwerte korrespondieren aufgrund der unscharfen Trennung zwischen Symptomen und dem Funktionsstatus meist mit Änderungen auf Skalen zur Symptomatik [59]. Dies war auch hier der Fall, wenn die Ergebnisse zu BPRS und CGI betrachtet werden [54]; dennoch

besteht nur eine geringe Korrelation zwischen Remission der Symptomatik und dem Funktionsstatus [20, 51, 68]. Trotz der Verbesserungen blieben viele der untersuchten Patienten in ihrer Funktionalität eingeschränkt. Der mittlere Wert auf dem WHO-5-Index lag zu Beginn bei 10,6 (\pm 5,6), das Wohlbefinden der Patienten war also eingeschränkt: Dieser Wert liegt deutlich unter dem für die Normalbevölkerung in Deutschland, wo gewöhnlich Werte zwischen 15 und 18 erreicht werden [63]. Bei Werten unter 13 Punkten liegt zudem ein Risiko für eine Depression vor [63]. Zum Studienende lag der Wert bei 15,4 und war damit signifikant verbessert und vergleichbar mit Werten, die auch in der nicht erkrankten Allgemeinbevölkerung berichtet werden [63]. Zudem wurde eine Veränderung von mehr als 10 % (2,5 Punkte) erreicht und damit eine klinisch relevante Verbesserung erzielt [63]. Unter der Anwendung von Aripiprazol-Depot verbesserte sich also das subjektive Wohlbefinden der bereits oral vorbehandelten und als symptomatisch stabilisiert eingeschätzten Patienten. Dies steht im Einklang mit anderen Studien, in denen sich Wohlbefinden und Lebensqualität bei Behandlung mit einem atypischen Antipsychotikum verbesserten [3, 39, 48]. Pharmakologisch spielt hierbei möglicherweise das Fehlen eines vollen Antagonismus an striatalen und/oder extrastriatalen Dopamin-D₂-Rezeptoren, welcher Dysphorie und Depression auslösen kann, eine Rolle [7, 15]. Aripiprazol weist zwar eine hohe D₂-Affinität auf, ist aber Partialagonist an diesem Rezeptor [40]. Dadurch wird möglicherweise der Dysphorie generierende pharmakologische Effekt abgemildert und das subjektive Wohlbefinden gesteigert [38, 46] (in diesen Studien gemessen an der SWN-Skala). Höheres Wohlbefinden könnte wiederum zu verbesserter Adhärenz beitragen und so vor weiteren Episoden schützen.

In explorativen Subgruppenanalysen wurden die Daten nach Alter der Patienten, Dauer der Erkrankung, Anzahl der Krankheitsepisoden, Geschlecht und Schweregrad der Erkrankung zu Beginn stratifiziert. Die erreichten Verbesserungen waren besonders ausgeprägt bei jüngeren Patienten bis 35 Jahren, bei Patienten mit kürzerer Krankheitsdauer bis fünf Jahre und bei Patienten mit fünf oder weniger Episoden, auch wenn die Unterschiede nur teilweise signifikant waren. Junge Patienten profitierten besonders von einer Behandlung mit Aripiprazol-Depot, was dessen Einsatz möglichst früh nach Erkrankungsbeginn sinnvoll erscheinen lässt. Ähnliche Ergebnisse ergab eine vordefinierte explorative Subgruppenanalyse, die allerdings eine verringerte statistische Aussagekraft hatte, in der QUALIFY-Studie [42]. Die Verhinderung von weiteren Krankheitsepisoden sollte möglichst früh angestrebt werden, da sich nach jeder Episode das Funktionsniveau und die Lebensqualität dauerhaft verschlechtern können [12, 16, 17, 35].

Auf der GAF-Skala hatten weibliche Patienten zu Beginn im Mittel niedrigere Werte, zeigten aber auch eine stärkere Verbesserung. Auf der WHO-5-Skala wurden keine offensichtlichen Unterschiede zwischen den Geschlechtern beobachtet.

Insgesamt waren die Unterschiede im Behandlungsverlauf nicht signifikant, was dafür spricht, dass beide Geschlechter gleichermaßen von einer Behandlung mit Aripiprazol-Depot profitieren können.

Bei zu Studienbeginn schwerer erkrankten Patienten kam es zu größeren Verbesserungen als bei leichter erkrankten, was sich möglicherweise durch deren größeres Potenzial zur Verbesserung erklären lässt. Allerdings war in einer anderen Real-World-Studie zu Aripiprazol-Depot die Abbruchrate bei schwerer kranken Patienten höher als unter leicht erkrankten [18], sodass trotz des erfahrenen Benefits diese Patientengruppe als besonders herausfordernd in der Therapie zu sehen ist. Insgesamt lässt sich festhalten, dass auch schwer erkrankte Patienten von Aripiprazol-Depot profitieren können.

In den letzten Jahren gewann die subjektive Einschätzung der therapeutischen Effekte zunehmend an Bedeutung [4]. Die Bewertung von Wirkung und Nebenwirkung kann sich hierbei zwischen Patienten und Behandlern deutlich unterscheiden und spielt eine wesentliche Rolle nicht nur im Hinblick auf verschiedene Outcome-Parameter, sondern auch auf die Adhärenz zur eingenommenen Medikation. Während der Fokus meist auf das Auftreten (objektivierbarer) Nebenwirkungen gelegt wird, spielen subtil wahrgenommene Nebenwirkungen, wie eine pharmakologisch bedingte dysphorische oder depressive Affektlage, die die Bewertung der eingenommenen Medikation beeinflussen, eine bedeutende Rolle [9, 56, 65, 66]. Die Abgleichung der verschiedenen Wahrnehmungen, insbesondere im Prozess des „shared decision-making“, ist daher von besonderer Bedeutung. Die Bewertung der Wirksamkeit, ob jemand von der Medikation profitiert, ist gerade in Hinblick auf die Adhärenz wichtig und stellte in der Studie von Liu-Seifert et al. (2007) den wichtigsten Prädiktor für die medikamentöse Adhärenz dar [37].

In dieser Studie kamen Patienten und Ärzte zu einer ähnlichen Einschätzung der Wirksamkeit von Aripiprazol-Depot. Hinsichtlich der Verträglichkeit als Maß für die Ausprägung von Nebenwirkungen gab es Unterschiede zwischen den beiden befragten Gruppen: Die Verträglichkeit von Aripiprazol-Depot wurde zwar von der überwiegenden Mehrzahl der Patienten und Ärzte als gut bis sehr gut eingeschätzt (97 % Ärzte und 93 % Patienten), trotzdem war der Unterschied statistisch signifikant. Dieses Ergebnis verdeutlicht, dass es zwar weitestgehend Übereinstimmung in der Einschätzung der Verträglichkeit gab, es jedoch dennoch signifikant unterschiedliche Einschätzungen gab, die wichtig zu thematisieren sind, da (auch subtile und von außen wenig ersichtliche) Nebenwirkungen ein wichtiger Grund für Nichtadhärenz und Therapieabbruch sein können [6, 67, 70].

In dieser Studie wurde von den Behandlern als häufigster Grund für die Umstellung auf Aripiprazol-Depot die Verbesserung der Adhärenz angegeben. Adhärenz ist eine Grundvoraussetzung für kontinuierliche Stabilität und die Vermei-

dung von Rückfällen und kann durch Depotmedikationen einfacher erreicht und objektiviert werden [11]. Diese sollten jedoch aufgrund der in verschiedenen „Real-Life“-Studien beschriebenen positiven Effekte nicht nur mutmaßlich medikamentös nicht-adhärenenten Patienten angeboten werden, sondern auch anderen Betroffenen, da, wie hier gezeigt, auch bereits symptomatisch stabile und vor allem junge Patienten mit wenigen Krankheitsepisoden Vorteile von einer Depot-Therapie haben können. Möglicherweise können längerfristig durch eine früh beginnende kontinuierliche Medikation die größten Vorteile im Langzeitverlauf erzielt werden, da ein besserer Schutz vor Rezidiven, die im Allgemeinen zu einer Verminderung von Funktionsniveau und Lebensqualität führen, erreicht werden kann [61, 62].

Zu den Limitationen dieser Studie gehört eine mögliche Verzerrung durch Selektion: Die Patienten waren bereits mit oralem Aripiprazol vorbehandelt, ambulant behandelt und bereit, sich mit Aripiprazol-Depot behandeln zu lassen. Es wurde kein ausführliches Instrument zur Lebensqualitätserfassung eingesetzt, sodass die Aussagen zur Lebensqualität nur als hinweisend betrachtet werden sollten. Außerdem gab es keine Kontroll- oder Vergleichsgruppe, sodass kein ursächlicher Zusammenhang mit der Depotmedikation angenommen werden darf und die Ergebnisse deskriptiv zu betrachten sind. Da es keine Randomisierung gab, sind Störfaktoren möglich, die weder erkannt noch ausgeschlossen werden können. Zwar ist das Fehlen einer Vergleichsgruppe eine Einschränkung, aber trotzdem sind Beobachtungsstudien eine wichtige Ergänzung zu randomisierten kontrollierten Studien [24, 36], da hier andere Patienten eingeschlossen werden, beispielsweise auch schwerer kranke und solche mit mehreren Komorbiditäten. Insbesondere die eingeschlossenen Patienten mit Komedikation wären aus einer RCT vermutlich ausgeschlossen worden. Da die Wirksamkeit und Sicherheit von Aripiprazol-Depot bereits in kontrollierten Studien gezeigt wurde [21, 27, 28], werden hier zur Ergänzung naturalistische Beobachtungsdaten präsentiert. Sie zeigen, dass Aripiprazol-Depot auch wirksam und sicher ist bei Patienten, wie sie im Behandlungsalltag angetroffen werden.

Fazit

Die hier präsentierten Ergebnisse bestätigen frühere Daten aus RCTs auch unter Routinebedingungen in der klinischen Praxis. Aripiprazol-Depot ist wirksam und sicher für die ambulante Behandlung von Patienten mit einer Schizophrenie. Das Funktionsniveau und das subjektive Wohlbefinden, die aus Patientensicht besonders wichtig sind, verbesserten sich bei Behandlung mit Aripiprazol-Depot auch nach einer Stabilisierung mit oral eingenommenem Aripiprazol. Die überwiegende Mehrheit der Patienten wie der Ärzte empfanden die Behandlung als wirksam und verträglich mit nur wenigen Diskrepanzen zwischen den jeweiligen Bewertungen. Die positiven Wirkungen scheinen bei jüngeren Patienten besonders ausgeprägt zu sein.

Danksagung

Die Autoren bedanken sich bei den teilnehmenden Studienzentren und Patienten sowie deren Familien und Bezugspersonen. Wir bedanken uns auch bei Sandra Höpfer und der Anfomed GmbH für die Durchführung der Studie sowie bei Kathrin Lemme (Lundbeck GmbH) und Philipp Bauknecht (Dr. Carl GmbH) für ihre Unterstützung.

Interessenkonflikterklärung

Daniel Schöttle erhielt Vortrags- und Beratungshonorare von Lundbeck, Otsuka, Janssen, Medice und Shire.

Christoph Correll erhielt Vortrags- und/oder Beratungshonorare von: Acadia, Alkermes, Allergan, Angelini, Axsome, Gedeon Richter, Gerson Lehrman Group, IntraCellular Therapies, Janssen/J&J, LB Pharma, Lundbeck, MedAvante-ProPhase, Medscape, Neurocrine, Noven, Otsuka, Pfizer, Recordati, Rovi, Sumitomo Dainipon, Sunovion, Supernus, Takeda, und Teva.

Klaus Wiedemann erhielt Vortrags- und Beratungshonorare von Janssen Cilag GmbH, Lundbeck GmbH und Otsuka GmbH.

Wolfgang Janetzky ist Mitarbeiter der Lundbeck GmbH, Elmar Beck der mit der Studiendurchführung beauftragten Anfomed GmbH.

Literatur

- Amri I, Millier A, Toumi M. Minimum clinically important difference in the global assessment functioning in patients with schizophrenia. *Value Health* 2014;17:A765–6.
- Arques-Egea S, Ros-Cucurull E, Iranzo-Tatay C, Parro-Torres C, et al. 95 differential aspects between schizophrenia treatment approaches: Oral antipsychotics vs aripiprazole long-acting injectable. *CNS Spectr* 2019;24:221–2.
- Awad AG, Voruganti LNP. The impact of newer atypical antipsychotics on patient-reported outcomes in schizophrenia. *CNS Drugs* 2013;27:625–36.
- Awad AG. Revisiting the concept of subjective tolerability to antipsychotic medications in schizophrenia and its clinical and research implications: 30 years later. *CNS Drugs* 2019;33:1–8.
- Bellack AS, Green MF, Cook JA, Fenton W, et al. Assessment of community functioning in people with schizophrenia and other severe mental illnesses: a white paper based on an NIMH-sponsored workshop. *Schizophr Bull* 2007;33:805–22.
- Bodatsch M, Kuhn J. Differenzialindikation medikamentöser Erhaltungstherapie in der Schizophrenie-Behandlung. *Psychopharmakotherapie* 2016;23:50–7.
- Bressan RA, Costa DC, Jones HM, Ell PJ, et al. Typical antipsychotic drugs – D₂-receptor occupancy and depressive symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res* 2002;56:31–6.
- Bullinger M, Kuhn J, Leopold K, Janetzky W, et al. [Quality of life as a target criterion in schizophrenia therapy]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2019;87:348–56.
- Caine ED, Polinsky RJ. Haloperidol-induced dysphoria in patients with Tourette syndrome. *Am J Psychiatry* 1979;136:1216–7.
- Carbon M, Correll CU. Clinical predictors of therapeutic response to antipsychotics in schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci* 2014;16:505–24.
- Correll CU, Citrome L, Haddad PM, Lauriello J, et al. The use of long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia: Evaluating the evidence. *J Clin Psychiatry* 2016;77(Suppl 3):1–24.
- Correll CU, Galling B, Pawar A, Krivko A, et al. Comparison of early intervention services vs treatment as usual for early-phase psychosis: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *JAMA Psychiatry* 2018;75:555–65.
- Correll CU, Rubio JM, Kane JM. What is the risk-benefit ratio of long-term antipsychotic treatment in people with schizophrenia? *World Psychiatry* 2018;17:149–60.
- Correll CU, Stanford AD, Claxton A, Du Y, et al. Social and functional outcomes with two doses of aripiprazole lauroxil vs placebo in patients with schizophrenia: a post-hoc analysis of a 12-week phase 3 efficacy study. *Psychiatry Res* 2019;274:176–81.
- de Haan L, Lavalaye J, van Bruggen M, van Nimwegen L, et al. Subjective experience and dopamine D₂-receptor occupancy in patients treated with antipsychotics: clinical implications. *Can J Psychiatry* 2004;49:290–6.
- de Millas W, Stelzig M, Janetzky W, Wietfeld R. Phasengerechte Behandlung der Schizophrenie: Stellenwert der ambulanten Versorgung beim niedergelassenen Psychiater. *Psychopharmakotherapie* 2018;25:161–8.
- Emsley R, Chiliza B, Asmal L. The evidence for illness progression after relapse in schizophrenia. *Schizophr Res* 2013;148:117–21.
- Fagiolini A, Aguglia E, Ballerini A, Callista G, et al. Real-world effectiveness of long acting aripiprazole: Treatment persistence and its correlates in the Italian clinical practice. *Psychiatry Res* 2019;272:698–706.
- Fleischhacker WW, Baker RA, Eramo A, et al. Effects of aripiprazole once-monthly on domains of personal and social performance: results from 2 multi-center, randomized, double-blind studies. *Schizophr Res* 2014;159:415–20.

20. Fleischhacker WW, Rabinowitz J, Kemmler G, Eerdeken M, et al. Perceived functioning, well-being and psychiatric symptoms in patients with stable schizophrenia treated with long-acting risperidone for 1 year. *Br J Psychiatry* 2005;187:131–6.
21. Fleischhacker WW, Sanchez R, Perry PP, Jin N, et al. Aripiprazole once-monthly for treatment of schizophrenia: double-blind, randomised, non-inferiority study. *Br J Psychiatry* 2014;205:135–44.
22. García de Diego B-OP, Guillena S-LR. 64 aripiprazole long-acting injectable in schizophrenia. An 18-month follow-up and mirror-image study. *CNS Spectr* 2019;24:209–10.
23. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015;386:743–800.
24. Haddad PM, Tiihonen J, Haukka J, Taylor M, et al. The place of observational studies in assessing the effectiveness of depot antipsychotics. *Schizophr Res* 2011;131:260–1.
25. Hollis C. Adult outcomes of child- and adolescent-onset schizophrenia: diagnostic stability and predictive validity. *Am J Psychiatry* 2000;157:1652–9.
26. Kane JM, Kishimoto T, Correll CU. Non-adherence to medication in patients with psychotic disorders: epidemiology, contributing factors and management strategies. *World Psychiatry* 2013;12:216–26.
27. Kane JM, Peters-Strickland T, Baker RA, Hertel P, et al. Aripiprazole once-monthly in the acute treatment of schizophrenia: findings from a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2014;75:1254–60.
28. Kane JM, Sanchez R, Perry PP, Jin N, et al. Aripiprazole intramuscular depot as maintenance treatment in patients with schizophrenia: a 52-week, multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2012;73:617–24.
29. Karow A, Naber D. Subjective well-being and quality of life under atypical antipsychotic treatment. *Psychopharmacology* 2002;162:3–10.
30. Karow A, Wittmann L, Schöttle D, Schäfer I, et al. The assessment of quality of life in clinical practice in patients with schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci* 2014;16:185–95.
31. Kishimoto T, Hagi K, Nitta M, Leucht S, et al. Effectiveness of long-acting injectable vs oral antipsychotics in patients with schizophrenia: A meta-analysis of prospective and retrospective cohort studies. *Schizophr Bull* 2018;44:603–19.
32. Kishimoto T, Nitta M, Borenstein M, Kane JM, et al. Long-acting injectable versus oral antipsychotics in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of mirror-image studies. *J Clin Psychiatry* 2013;74:957–65.
33. Kishimoto T, Robenzadeh A, Leucht C, Leucht S, et al. Long-acting injectable vs oral antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia: a meta-analysis of randomized trials. *Schizophr Bull* 2014;40:192–213.
34. Lambert M, Schöttle D, Ruppelt F, Rohenkohl A, et al. Early detection and integrated care for adolescents and young adults with psychotic disorders: the ACCESS III study. *Acta Psychiatr Scand* 2017;136:188–200.
35. Leopold K, Zarafonitis-Müller S, Burkhard E, Laier S, et al. Frühdiagnostik und -behandlung der Schizophrenie. *Psychopharmakotherapie* 2016;23:41–9.
36. Leucht C, Heres S, Kane JM, Kissling W, et al. Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia – a critical systematic review and meta-analysis of randomized long-term trials. *Schizophr Res* 2011;127:83–92.
37. Liu-Seifert H, Adams DH, Ascher-Svanum H, Faries DE, et al. Patient perception of medication benefit and early treatment discontinuation in a 1-year study of patients with schizophrenia. *Patient Prefer Adherence* 2007;1:9–17.
38. Mizrahi R, Mamo D, Rusjan P, Graff A, et al. The relationship between subjective well-being and dopamine D₂ receptors in patients treated with a dopamine partial agonist and full antagonist antipsychotics. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009;12:715–21.
39. Mortimer AM, Al-Agib AOA. Quality of life in schizophrenia on conventional versus atypical antipsychotic medication: a comparative cross-sectional study. *Int J Soc Psychiatry* 2007;53:99–107.
40. Müller WE. Therapeutische Anwendung von Aripiprazol-Depot: Pharmakologische und pharmakokinetische Grundlagen. *Psychopharmakotherapie* 2014;21:97–105.
41. Naber D, Baker RA, Eramo A, Forray C, et al. Long-term effectiveness of aripiprazole once-monthly for schizophrenia is maintained in the QUALIFY extension study. *Schizophr Res* 2018;192:205–10.
42. Naber D, Hansen K, Forray C, Baker RA, et al. Qualify: a randomized head-to-head study of aripiprazole once-monthly and paliperidone palmitate in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res* 2015;168:498–504.
43. Naber D, Kuhn J, Leopold K, Janetzky W, et al. Beeinflussung der Lebensqualität und Funktionalität unter der Therapie mit atypischen Depot-Antipsychotika. *Psychopharmakotherapie* 2018;25:286–91.
44. Naber D, Moritz S, Lambert M, Pajonk FG, et al. Improvement of schizophrenic patients' subjective well-being under atypical antipsychotic drugs. *Schizophr Res* 2001;50:79–88.
45. Pietrini F, Albert U, Ballerini A, Calò P, et al. The modern perspective for long-acting injectables antipsychotics in the patient-centered care of schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2019;15:1045–60.
46. Potkin SG, Loze J-Y, Forray C, Baker RA, et al. Multidimensional assessment of functional outcomes in schizophrenia: Results from QUALIFY, a head-to-head trial of aripiprazole once-monthly and paliperidone palmitate. *Int J Neuropsychopharmacol* 2017;20:40–9.
47. Priebe S, Gruyters T, Heinze M, Hoffmann C, et al. [Subjective evaluation criteria in psychiatric care – methods of assessment for research and general practice]. *Psychiatr Prax* 1995;22:140–4.
48. Ritsner M, Gibel A, Perelroyzen G, Kurs R, et al. Quality of life outcomes of risperidone, olanzapine, and typical antipsychotics among schizophrenia patients treated in routine clinical practice: a naturalistic comparative study. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:582–91.
49. Ruggeri M, Nosè M, Bonetto C, Cristofalo D, et al. Changes and predictors of change in objective and subjective quality of life: multiwave follow-up study in community psychiatric practice. *Br J Psychiatry* 2005;187:121–30.
50. Salokangas RK, Honkonen T, Stengård E, Koivisto AM. To be or not to be married—that is the question of quality of life in men with schizophrenia. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2001;36:381–90.
51. San L, Ciudad A, Alvarez E, Bobes J, et al. Symptomatic remission and social/vocational functioning in outpatients with schizophrenia: prevalence and associations in a cross-sectional study. *Eur Psychiatry* 2007;22:490–8.
52. Schaub D, Brüne M, Bierhoff H-W, Juckel G. Comparison of self- and clinician's ratings of personal and social performance in patients with schizophrenia: the role of insight. *Psychopathology* 2012;45:109–16.
53. Schöttle D, Janetzky W, Beck E, Correll CU, et al. Nichtinterventionelle Studie zur Wirkung von Aripiprazol-Depot bei Patienten mit Schizophrenie unter Routinebedingungen in Deutschland. *Psychopharmakotherapie* 2019;26:219–26.
54. Schöttle D, Janetzky W, Luedecke D, Beck E, et al. Effectiveness of aripiprazole once-monthly in schizophrenia patients pretreated with oral aripiprazole: a 6-month, real-life non-interventional study. *BMC Psychiatry* 2018;18:365.
55. Schöttle D, Schimmelmann BG, Ruppelt F, Bussopulos A, et al. Effectiveness of integrated care including therapeutic assertive community treatment in severe schizophrenia-spectrum and bipolar I disorders: Four-year follow-up of the ACCESS II study. *PLoS One* 2018;13:e0192929.
56. Singh MM. Dysphoric response to neuroleptic treatment in schizophrenia and its prognostic significance. *Dis Nerv Syst* 1976;37:191–6.
57. Skevington SM, Böhnke JR. How is subjective well-being related to quality of life? Do we need two concepts and both measures? *Soc Sci Med* 2018;206:22–30.
58. Spittler S. Klinische Daten und Erfahrungen mit Aripiprazol-Depot in der Therapie der Schizophrenie. *Psychopharmakotherapie* 2014;21:106–11.
59. Suzuki T, Uchida H, Sakurai H, Ishizuki T, et al. Relationships between global assessment of functioning and other rating scales in clinical trials for schizophrenia. *Psychiatry Res* 2015;227:265–9.
60. Taipale H, Mehtälä J, Tanskanen A, Tiihonen J. Comparative effectiveness of antipsychotic drugs for rehospitalization in schizophrenia – A nationwide study with 20-year follow-up. *Schizophr Bull* 2018;44:1381–7.
61. Taipale H, Mittendorfer-Rutz E, Alexanderson K, Majak M, et al. Antipsychotics and mortality in a nationwide cohort of 29,823 patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2018;197:274–80.
62. Tiihonen J, Mittendorfer-Rutz E, Majak M, Mehtälä J, et al. Real-world effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of 29,823 patients with schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 2017;74:686–93.
63. Topp CW, Østergaard SD, Søndergaard S, Bech P. The WHO-5 well-being index: a systematic review of the literature. *Psychother Psychosom* 2015;84:167–76.
64. Valenstein M, Ganoczy D, McCarthy JE, Myra Kim H, et al. Antipsychotic adherence over time among patients receiving treatment for schizophrenia: a retrospective review. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1542–50.
65. Van Putten T, May PR, Marder SR, Wittmann LA. Subjective response to antipsychotic drugs. *Arch Gen Psychiatry* 1981;38:187–90.
66. Van Putten T, May RP. Akinetic depression in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1978;35:1101–7.
67. Velligan DI, Sajatovic M, Hatch A, et al. Why do psychiatric patients stop antipsychotic medication? A systematic review of reasons for nonadherence to medication in patients with serious mental illness. *Patient Prefer Adherence* 2017;11:449–68.
68. Ventura J, Subotnik KL, Guzik LH, Helleman GS, et al. Remission and recovery during the first outpatient year of the early course of schizophrenia. *Schizophr Res* 2011;132:18–23.
69. Wade M, Tai S, Awenat Y, Haddock G. A systematic review of service-user reasons for adherence and nonadherence to neuroleptic medication in psychosis. *Clin Psychol Rev* 2017;51:75–95.
70. Yan T, Greene M, Chang E, Hartry A, et al. Medication adherence and discontinuation of aripiprazole once-monthly 400 mg (AOM 400) versus oral antipsychotics in patients with schizophrenia or bipolar I disorder: A real-world study using US claims data. *Adv Ther* 2018;35:1612–25.