

$p=0,002$ ). Die Zahl der Klinikeinweisungen und die Rate an unerwünschten Effekten waren in beiden Gruppen niedrig, auffällige Unterschiede wurden nicht gesehen.

### Diskussion

Bietet man Patienten mit psychotischen Erkrankungen und schlechter Medikamentenadhärenz einen finanziellen Anreiz für die Medikamenteneinnahme, erhöht sich die Compliance im Vergleich zu einer Kontrollgruppe deutlich. Diese Ergebnisse decken sich mit Beobachtungen aus kleineren Untersuchungen. Allerdings korreliert der Un-

terschied in der Adhärenz nur mäßig mit klinischen Befunden: Der Unterschied bei der Symptomatik war zwischen beiden Gruppen statistisch nicht signifikant, nur tendenziell führte eine bessere Compliance auch zu einer Verbesserung der Psychosymptome. Patienten in der Incentive-Gruppe empfanden allerdings ihre Lebensqualität als deutlich besser im Vergleich zu den Patienten der Kontrollgruppe. Die Gründe dafür sind nicht ganz klar. Eine regelmäßige Behandlung ermöglicht es den Patienten vielleicht, ihr Leben besser zu organisieren und Probleme angemessener zu lösen. Auch die zusätzli-

chen Einnahmen von 17 bis zu über 60 Euro bei den meist auf staatliche Unterstützung angewiesenen Patienten könnten zu der Verbesserung der Lebensqualität beigetragen haben. Studien zur Motivationslage der Patienten müssten diese Vermutungen differenziert untersuchen.

### Quelle

Priebe S, et al. Effectiveness of financial incentives to improve adherence to maintenance treatment with antipsychotics: cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2013;347:f5847, e-pub 7. Oktober 2013.

Dr. Barbara Kreuzkamp,  
Hamburg

## Bipolar-I-Störung im Kindes- und Jugendalter

### Langzeittherapie mit Aripiprazol

**In einer randomisierten Doppelblindstudie über 30 Wochen erhielten Kinder und Jugendliche (10 bis 17 Jahre) mit einer manischen oder gemischten Episode einer Bipolar-I-Störung Aripiprazol (10 oder 30 mg/Tag) oder Placebo [1]. Ziel der Studie war die Untersuchung der langfristigen Wirksamkeit und Verträglichkeit von Aripiprazol bei pädiatrischen Patienten mit einer Bipolar-I-Störung. Primärer Wirksamkeitsparameter war die Änderung des Gesamtscores der Young Mania Rating Scale (YMRS) vom Einschluss bis zum Endpunkt. In der LOCF (Last observation carried forward)-Analyse waren beide Dosen von Aripiprazol der Placebo-Behandlung signifikant überlegen ( $p < 0,001$ ). Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren Kopfschmerz, Somnolenz und extrapyramidal-motorische Störungen (EPMS).**



Mit einem Kommentar von Priv.-Doz. Dr. Dieter Angersbach

Aripiprazol, ein sogenanntes atypisches Antipsychotikum, ist ein partieller Agonist an dopaminergen  $D_2/D_3$ - und serotonergen  $5-HT_{1A}$ -Rezeptoren sowie ein Antagonist an  $5-HT_{2A}$ -Rezeptoren. Die Substanz ist u. a. für eine bis zu 12 Wochen dauernde Behandlung von mäßigen bis schweren manischen Episoden der Bipolar-I-Störung bei Jugendlichen ab 13 Jahren zugelassen. Der Hersteller empfiehlt zur Behandlung dieser Altersgruppe eine Dosis von 10 mg/Tag und macht darauf aufmerksam, dass für die bessere Wirksamkeit höherer Dosen kein Nachweis besteht und bei einer Dosis von 30 mg/Tag das Risiko für signifikante unerwünschte Wirkungen

wie EPMS, Somnolenz und Gewichtszunahme erhöht ist [2].

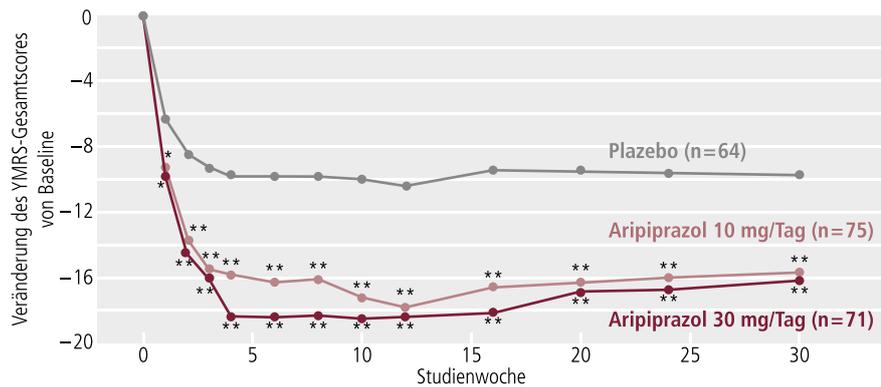
Ziel der vorliegenden 30-wöchigen Studie war es, die Wirksamkeit und Sicherheit zweier fester Dosen von Aripiprazol (10 und 30 mg/Tag) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren mit einer manischen oder gemischten Episode einer Bipolar-I-Erkrankung über einen längeren Zeitraum zu untersuchen. Die Untersuchung wurde von März 2005 bis Februar 2007 von 59 Zentren in den USA durchgeführt.

### Studiendesign

Die Studie bestand aus einer 4-wöchigen Akutbehandlung und einer 26-wö-

chigen Verlängerungsphase. Geeignete Patienten wurden randomisiert einer doppelblinden Behandlung über vier Wochen mit einer festen Dosis von Aripiprazol (10 oder 30 mg/Tag) oder mit Placebo zugeteilt (1:1:1). Alle Patienten, die diese Akutphase abgeschlossen hatten, wurden in die ebenfalls doppelblinde Verlängerungsphase aufgenommen. In die Studie eingeschlossen wurden ambulante, stationäre und teilstationäre Patienten mit der Diagnose einer Bipolar-I-Störung (DSM-IV) und einer akuten manischen oder gemischten Episode mit oder ohne psychotische Merkmale sowie einem YMRS-Gesamtscore von  $\geq 20$ .

Die Aripiprazol-Dosis lag zu Beginn bei 2 mg/Tag. Sie wurde schrittweise auf 5 mg (Tag 3) und 10 mg/Tag (Tag 5) gesteigert. In der 30-mg/Tag-Gruppe wurde sie weiter jeden 3. Tag um 5 mg/Tag bis zum Erreichen der 30-mg-Tagesdosis erhöht. Alle Patienten, die die Akutphase beendet hatten, wurden mit derselben Dosis in der Verlängerungsphase weiterbehandelt. Die Beurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit wurde in der Akutphase wöchentlich, in der Verlängerungsphase in den Wochen 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24 und 30 vorgenommen. Primärer Messparameter war die Änderung des YMRS-Scores ab dem Einschluss. Sekundäre Parameter waren unter anderen Children's Global Assessment Scale (CGAS), Clinical



**Abb. 1. Mittlere Änderung des Young Mania Rating Scale (YMRS) Scores unter Aripiprazol (10 und 30 mg/Tag) und Placebo vom Einschluss bis zum Endpunkt (LOCF-Analyse); \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,001$ , vs. Placebo [nach 1].**

Global Impressions-Bipolar (CGI-BP) Severity of Mania, Anteil der Responder (Response=Reduktion des YMRS-Scores um  $\geq 50\%$ ) und die Zeit bis zum Behandlungsabbruch.

Die Sicherheitsbeurteilung beruhte u. a. auf Berichten unerwünschter Ereignisse, EKG-Registrierung, Gewichtsbestimmung, Laborbestimmungen und Beurteilung der EPMS. Die statistische Analyse wurde nach der LOCF-Methode und – post hoc – anhand der Daten der in der Studie verbliebenen Fälle (observed cases; OC) vorgenommen.

### Ergebnisse

Von den 296 in die Akutphase eingeschlossenen Patienten wurden 210 in die 26-wöchige Verlängerungsphase aufgenommen (Aripiprazol 10 mg:  $n=75$ ; Aripiprazol 30 mg:  $n=71$ ; Placebo:  $n=64$ ). Die Studie beendeten 32,4% der Patienten (Aripiprazol 10 mg: 45,3%; Aripiprazol 30 mg: 31,0%; Placebo: 18,8%). Hauptursache der Abbrüche war eine fehlende Wirksamkeit; 22,7% Patienten der 10-mg-Gruppe, 14,1% der 30-mg-Gruppe von Aripiprazol sowie 48,4% der Placebo-Gruppe brachen aus diesem Grund die Behandlung vorzeitig ab. Die mediane Zeit bis zum Abbruch war bei Patienten unter Aripiprazol signifikant länger (10 mg: 15,6 Wochen, 30 mg: 9,5 Wochen) als bei denen unter Placebo (5,3 Wochen;  $p < 0,001$  bzw.  $p < 0,05$ ). Aus den Daten aller eingeschlossenen Patienten ( $n=296$ ) zeigt die Analyse des YMRS-Scores vom Einschluss bis Woche 30 unter beiden Aripiprazol-Dosen

einen signifikant größeren Abfall als unter Placebo (Aripiprazol 10 mg und 30 mg jeweils  $p < 0,001$ ; **Abb. 1**).

Die OC-Analyse zeigte nur einen Trend zur besseren Wirksamkeit von Aripiprazol (10 mg:  $p=0,052$ ; 30 mg:  $p=0,059$ ).

Die Aripiprazol-Behandlung führte zu durchgehend signifikant höheren Response-Raten ab Woche 1 bis zum Endpunkt (10 mg: 58,7%; 30 mg: 64,8%; Placebo: 29,7%;  $p < 0,01$ ). Auch der CGAS- und der CGI-BP-Score wiesen unter beiden Aripiprazol-Dosen im Vergleich zu Placebo signifikante Verbesserungen auf (jeweils  $p < 0,001$ ).

Nebenwirkungen mit einer Häufigkeit von mehr als 10% unter einer der beiden Aripiprazol-Dosen (10 und 30 mg/Tag) waren: Somnolenz (28/28,2%), Kopfschmerz (24/26,8%), extrapyramidale Störungen (13,3/25,4%), Müdigkeit (20/12,7%), Übelkeit (16,0/14,1%), Akathisie (9,3/16,9%), Erbrechen (13,3/8,5%), vermehrter Appetit (10,7/1,3%), verschwommenes Sehen (9,3/11,3%), des Weiteren Bauchschmerz (12,0/5,6%) und Atemwegsinfektion (10,7/8,5%). Es traten bei 1,3% der Teilnehmer der 10-mg-Gruppe und bei 7% der 30-mg-Gruppe ernsthafte unerwünschte Ereignisse auf: Verschlechterung der bipolaren Erkrankung ( $n=5$ ) und vermehrte Libido ( $n=1$ ). Es gab keine Suizidversuche oder Todesfälle. Die Gewichtszunahme war unter Aripiprazol signifikant höher als unter Placebo. Die Patienten, die über die gesamte Zeit von 30 Wochen in der Studie waren, nahmen unter

Aripiprazol im Mittel 6,5 bzw. 6,6 kg (10 mg bzw. 30 mg) und unter Placebo 3,0 kg zu (jeweils  $p < 0,05$ ).

Nach Auffassung der Autoren sprechen die Ergebnisse dafür, dass die Behandlung mit Aripiprazol ein Teil des Behandlungsprogramms (neben psychologischen, sozialen und erzieherischen Maßnahmen) bei manischen/gemischten Episoden der pädiatrischen Bipolar-I-Störung sein kann.

### Kommentar

Auffallend bei dieser Studie ist die hohe Abbruchrate, die dazu geführt hat, dass beispielsweise nur 12 der ursprünglich eingeschlossenen 99 Placebo-Patienten die Studie nach 30 Wochen abgeschlossen haben. So waren dann die Gruppenstärken der Completer zu schwach, um in der OC-Analyse in der Woche 30 signifikante Unterschiede zu finden. Die vielen Abbrüche könnten mehrere Gründe haben. Möglicherweise ist die Einsicht in die Notwendigkeit einer Behandlung bei einer Manie geringer ausgeprägt als bei einer Depression. Das könnte sich auf die Compliance ausgewirkt haben. Weiterhin ist im Allgemeinen in doppelblinden Placebo-kontrollierten Antipsychotika-Studien die Dropout-Rate deutlich höher als in Verum-kontrollierten Studien [3]. Bei unzureichendem Behandlungserfolg nehmen offenbar die Studienärzte die Patienten möglichst bald aus der Studie. Des Weiteren hätten ein langsames Aufdosieren und niedrigere Tagesdosen möglicherweise zu einer niedrigeren Abbruchrate geführt. Die unerwünschten Wirkungen traten nämlich überwiegend in der Anfangsphase auf. Hier kam es deswegen bereits zu einer großen Zahl von Abbrüchen.

### Quellen

1. Findling RL, et al. Aripiprazole for the treatment of pediatric bipolar I disorder: a 30-week, randomized, placebo-controlled study. *Bipolar Disord* 2013;15:138–49.
2. Fachinformation Abilify® Tabletten, Juli 2013.
3. Kemmler G, et al. Dropout rates in placebo-controlled and active-control clinical trials of antipsychotic drugs: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:1305–12.

Priv.-Doz. Dr. Dieter Angersbach, Wolfartshausen