

Therapieumstellung auf Aripiprazol im Schweizer Praxisalltag (TRACE: TReatment with Aripiprazole based on Case Experience)¹

■ J. Dubuis^a, R. Vauth^b, J. Walker^c

^a Praxispsychiater, Genf

^b Psychiatrische Universitätspoliklinik, Basel

^c Maison de Santé de Préfargier, Marin-Epagnier

Summary

Dubuis J, Vauth R, Walker J. [Switch of therapy to Aripiprazole in Swiss practices (TRACE: TReatment with Aripiprazole based on Case Experience).] *Schweiz Arch Neurol Psychiatr.* 2007;158:115–22.

Background: The lack of compliance of many patients suffering from schizophrenia, usually a result of the strong side effects of their medication, motivates both physicians and patients to search for other effective antipsychotic therapies. Although several second-generation antipsychotic drugs are currently available, relatively few studies exist in Switzerland that consider the expectations of patients upon changing their therapy, apart from the efficacy and tolerability of the medication.

Objective: The aim of the present survey TRACE (Treatment with Aripiprazole based on Case Experience) was to scientifically monitor the effects of a switch from the patient's current therapy to Aripiprazole, a new antipsychotic drug, and to gain more information about everyday practices in the Swiss medical system.

Methods: This 12-week open-label prospective survey was carried out between June 2004 and February 2005 in Switzerland, in cooperation with 112 psychiatrists. The investigation comprised of 303 patients with schizophrenia and schizo-affective disorders in 89% (n = 270) of the cases and other psychiatric disorders in 11% (n = 33). After having added Aripiprazole to their current therapy, the downtitration of their current neuroleptic drug took place during the follow-up of this survey. Approximately 80% of the patients received a dose of 15 mg/day Aripiprazole and the remaining 20% between 10 and 30 mg/day. During the first visit

(V1) both the physicians and the patients filled out a questionnaire with the following items: diagnosis, pretreatment, BPRS Extended, BMI, therapy goal and quality of life (SF-12), this information being collected on a non-standardised interview. During a second, not obligatory visit (V2), after 4 to 8 weeks, and during the final visit (V3), after 12 weeks, the following data were recorded during a non-standardised interview: efficacy, BPRS-Extended, tolerability, BMI, quality of life (SF-12) and reasons for possible therapy withdrawals.

Results: From the initial group of 303 patients, 78.2% (n = 238) were observed over the entire follow-up period of 12 weeks and 21.8% (n = 66) withdrew from it. During the first visit, 80.5% (n = 244) of the patients recorded that they expected an improved tolerability with the new antipsychotic after therapy change. From these patients most expectations (59.7%, n = 181) focused on a lower body weight. Others reasons for a switch were expectations for: fewer negative symptoms (45.5%) and fewer positive symptoms (40.3%). The average overall BPRS-Extended score was reduced significantly (p < 0.001) from 61.5 (± 18.6) to 47.6 (± 17.8) at the final observation. The percentage of obese patients (BMI > 30) was reduced from 26.9% (n = 78) at the beginning of the investigation to 24.1% (n = 70). The overall BMI could also be lowered significantly (mean Δ = -0.5, p < 0.001). In 79.9% (n = 242) of the patients no suspected adverse reactions arose. 20.1% (n = 61) registered side effects including restlessness, sleeping disorders or nausea. The value of the ShortForm SF-12 for the determination of the quality of life showed that there was a significant improvement in both the physical and the psychological sum scale (mean Δ = +3.3 and Δ = +7.9, p < 0.001, respectively).

Korrespondenz:

Dr. med. Jacques Dubuis

Ruelle des Templiers 5

CH-1207 Genf

e-mail: jacques.dubuis@hin.ch

1 Die Durchführung des vorliegenden Praxiserfahrungsberichts wurde von der Firma Bristol-Myers Squibb finanziell unterstützt. Darüber hinaus bestehen keine Interessenkonflikte.

Conclusion: The results of this investigation show that the switch to Aripiprazole provides a clear improvement for many patients with schizophrenia or schizo-affective disorders included in this survey with regard to efficacy and tolerability. Expectations and hopes of Swiss patients, and their physicians, from a change in therapy were fulfilled, in most cases, by the end of the observation period.

Keywords: *schizophrenia; schizoaffective disorders; tolerability; efficacy; Aripiprazole; Switzerland*

Einleitung

Durch die Einführung der atypischen Antipsychotika wurden für die Therapie schizophrener Störungen völlig neue Perspektiven eröffnet. Bei mindestens ebenbürtiger Wirksamkeit in bezug auf die Positivsymptomatik [1] haben die Antipsychotika der 2. Generation im Vergleich zu den klassischen Neuroleptika vor allem bei der Behandlung von Negativsymptomen, wie Antriebs- und Motivationsdefiziten, sozialem Rückzug oder Affektverflachung, ihre Vorteile [2]. Gleichzeitig zeigen sie auch in Hinblick auf kognitive Defizite und depressive Symptome eine besondere Wirksamkeit [3]. Gemeinsames Charakteristikum aller Atypika gegenüber den traditionellen Neuroleptika ist zudem das geringere Risiko, extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen zu entwickeln [4]. Auf der anderen Seite jedoch existieren auch innerhalb der Gruppe der modernen Neuroleptika erhebliche Divergenzen in bezug auf ihre antipsychotische Wirksamkeit und – in noch stärkerem Masse – ihre Verträglichkeit. Dies kann zu individuell unterschiedlich ausgeprägten Nebenwirkungen führen. Beispiele hierfür sind Sedation, Akathisie, Prolaktinerhöhung, Gewichtsveränderungen und metabolische Probleme, oder – mit letzterem zusammenhängend – eine Insulinresistenz [3, 5].

Als partieller D₂-Agonist, partieller 5-HT_{1A}-Agonist und 5-HT_{2A}-Antagonist gilt Aripiprazol als Dopamin-Serotonin-Systemstabilisator mit einem sich von anderen Atypika unterscheidenden Wirkmechanismus mit gleichzeitig guter Verträglichkeit [6–8]. Dies hat zur Folge, dass Aripiprazol mit geringerer Wahrscheinlichkeit extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen, Gewichtszunahmen, Sedierungen, Hyperprolaktinämien oder QTc-Verlängerungen verursacht [8, 9].

Dennoch müssen sich solche überwiegend positiven Studienergebnisse erst in der realen Praxis unter spezifischen und oft schwierigen Verhältnissen bestätigen. Obwohl erst kürzlich den Schweizer Psychiatern der Privatpraxen ein ver-

antwortungsvolles Handeln im Umgang mit Neuroleptika nach den Richtlinien der internationalen Guidelines attestiert wurde [10], sieht der Praxisalltag oft ernüchternd aus: Die mangelnde Compliance vieler Schizophreniebetreffender und die hohen Behandlungsabbruch-Raten, oft verursacht durch starke Nebenwirkungen bestimmter Substanzen, lassen Ärzte und Patienten immer wieder nach anderen wirksamen antipsychotischen Medikationen suchen. Es besteht jedoch nicht nur Bedarf an verbesserten Behandlungsstrategien, sondern auch an mehr praktischen Informationen: Was ist wirklich relevant für die Patienten und ihre Ärzte? Welche Erwartungen haben Schizophrenie-Patienten an ihre Medikation? Wurden diese Hoffnungen nach einem Wechsel überhaupt erfüllt?

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, eine Therapieumstellung hin zu Aripiprazol wissenschaftlich zu begleiten und mehr Informationen zum schweizerischen Versorgungsalltag in der niedergelassenen Praxis zu erhalten. Dabei sollten Arzt und Patient *gemeinsam* ihre Erwartungen dokumentieren, die richtige Medikation finden und schliesslich die Ergebnisse bewerten.

Material und Methoden

Untersuchungsdesign

Im vorliegenden Praxiserfahrungsbericht TRACE wollte man im schweizerischen Praxisalltag in einem 12wöchigen Zeitraum von Juni 2004 bis Februar 2005 ausführliche Daten bei Umstellung von verschiedenen Antipsychotika auf Aripiprazol erhalten. Hierzu dokumentierten 112 Schweizer Psychiater und Psychiaterinnen insgesamt 303 Patienten in ihren Praxen, die sie auf Aripiprazol einstellten. Die Wahl der Therapie lag beim jeweils behandelnden Arzt und erfolgte unabhängig von der Teilnahme an diesem Praxiserfahrungsbericht. Die Daten wurden zu verschiedenen Zeitpunkten mit verschiedenen Fragebogen erfasst und dabei die Angaben nicht wie in klinischen Studien validiert und kontrolliert, sondern wie vom Arzt erhoben ausgewertet.

Während einer ersten Visite (V1) füllten die Ärzte gemeinsam mit den Patienten einen ausführlichen Fragebogen zur Diagnose (ICD-10), den Vorbehandlungen inklusive der Dosierung, dem Body Mass Index (BMI) und dem Therapieziel aus (Tab. 1). Die Lebensqualität wurde separat mit einem ShortForm-SF-12-Score-Fragebogen (Erfassung der körperlichen und psychischen Summenskala) gemessen [11, 12]. Auch die BPRS-Extended (Brief Psychiatric Rating Scale) zur

Tabelle 1 Untersuchungsverlauf.

Erfassung	Bewertung	Zeitraum	Erhebung
1. Aufnahmeerhebung	Fragebogen SF-12, BPRS-E	zu Beginn der Untersuchung	Diagnose, Komorbidität, Vorbehandlung, neue Therapie, Grund der Umstellung, Komedikation, Lebensqualität, Wirksamkeit
2. Verlaufsbeobachtung	Fragebogen	nach 4–8 Wochen (nicht obligat)	Wirksamkeit, Verträglichkeit, Compliance, medikamentöse Therapie
3. Abschlussbeurteilung	Fragebogen SF-12, BPRS-E	nach 12 Wochen	Wirksamkeit, Verträglichkeit, Compliance, Lebensqualität

gesamten Psychopathologie-Beurteilung wurde dokumentiert [13]. Während einer zweiten, allerdings nichtobligaten Visite (V2) nach 4 bis 8 Wochen und während einer Abschlussvisite (V3) nach 12 Wochen wurden erneut Daten mittels eines Fragebogens erhoben. Hierbei wurde wieder die aktuelle Medikation mit den Dosierungen, die Wirksamkeit (auf positive, negative, affektive und kognitive Symptomatik), die Verträglichkeit, der BMI, die Gründe für einen möglichen Therapieabbruch und die Lebensqualität mittels SF-12 und der BPRS-Extended erfasst.

Zur Bestimmung des BMI wurden die Patienten bei der Anfangs- und Abschluss-Visite in die vier Kategorien «untergewichtig» (BMI $\leq 18,5$), «normalgewichtig» (BMI 18,5 bis 24,9), «prä-adipös» (BMI 25 bis 29,9) und «adipöser Grad 1–3» (BMI ≥ 30) eingeteilt. Aufgrund der, in diesem Praxiserfahrungsbericht, angewandten Untersuchungsart wurde kein formaler Genehmigungsprozess der schweizerischen Ethikkommissionen bzw. der Swissmedic benötigt. Alle Patienten wurden ambulant behandelt.

Folgende statistische Test wurden durchgeführt: gepaarter t-Test, gepaarter Wilcoxon-Signed-Rank-Test und der Chiquadrat-Test. Sämtliche statistischen Tests wurden mit der Statistiksoftware SPSS 13 erstellt.

Patienten und Ärzte

An der Untersuchung beteiligten sich 112 Psychiater und Psychiaterinnen aus der gesamten Schweiz. Sie hatten zuvor ein spezifisches Training zur Nutzung der Skalen/Fragebogen erhalten.

Die 303 teilnehmenden Patienten, rekrutiert aus allen Teilen der Schweiz, waren zu 53% weiblich und zu 47% männlich. In 89% (n = 270) der Fälle wurde vom Facharzt die Diagnose einer schizophrenen oder schizo-affektiven Störung gestellt, die restlichen Patienten litten unter anderen psychischen Störungen. In der Untersuchung wurden sowohl Patienten in der Erhaltungsphase als auch Patienten mit akutem Rezidiv berücksichtigt.

Von den Patienten waren 47,5% (n = 144) zwischen 20 und 39 Jahre und 44,2% (n = 134) zwischen 40 und 59 Jahre alt. Die restlichen 8,2% (n = 25) waren entweder unter 20 oder ≥ 60 Jahre alt. Zu Beginn der Beobachtung zeigten 37,3% der Patienten (n = 113) keine psychiatrischen Komorbiditäten. Hingegen waren 33,3% (n = 101) depressiv, 18,8% (n = 57) hatten Abhängigkeitsstörungen (Alkohol, Cannabis und andere) und 18,8% (n = 57) hatten verschiedene andere psychiatrische Komorbiditäten. Bei der ersten Visite (V1) hatten 31% der Patienten (n = 94) keine internistische Komorbidität, 27,1% (n = 82) waren aktive Raucher, 23,4% (n = 71) waren adipös (BMI ≥ 30), 10,2% (n = 31) litten unter Bluthochdruck, 7,3% (n = 22) hatten eine Galaktorrhoe, 6,6% (n = 20) Lipidstoffwechselstörungen, 5,6% (n = 17) einen Diabetes Mellitus, 1,3% (n = 4) Herzrhythmusstörungen und 21,1% (n = 64) hatten verschiedene andere Komorbiditäten. Die Dauer und das Alter bei Beginn der Schizophrenie-Erkrankung sowie sozioökonomische Daten wurden nicht erfasst.

Ergebnisse

Antipsychotische Vorbehandlung und Umstellung

Zu Beginn von TRACE (V1) hatten 96% (n = 291) der 303 Patienten mindestens eine antipsychotische Vorbehandlung hinter sich, bei 73% (n = 220) waren zuvor zwei oder mehr unterschiedliche Antipsychotika eingesetzt worden. Zum Zeitpunkt der Anfangsbefragung waren 4% der Patienten (n = 12) unbehandelt, davon hatten sechs eine erste psychotische Episode. Die Umstellung auf Aripiprazol erfolgte bei 33,6% der Patienten (n = 94) von Olanzapin, bei 17,5% (n = 49) von Quetiapin, bei 16,1% (n = 45) von Amisulprid, bei 14,3% (n = 40) von Risperidon, bei 11,4% (n = 32) von Clozapin und bei 3,2% (n = 9) von Haloperidol. Bei 29,4% (n = 89) der Patienten wurde zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung (V1) noch ein Benzodiazepin zusätzlich verab-

reicht, 2,6% (n = 8) erhielten zwei unterschiedliche Benzodiazepine zusätzlich. Zur Therapie mit Aripiprazol bekamen 68% der Patienten (n = 206) kein Benzodiazepin.

Während der 12wöchigen Behandlungszeit mit Aripiprazol wurde, mit Ausnahme von Clozapin, eine Austitrierung aller anderen zusätzlichen Antipsychotika angestrebt. Nach der Umstellung auf Aripiprazol erhielten 83,8% der Patienten (n = 254) die empfohlene Dosierung von 15 mg/Tag, die übrigen 6,6% Teilnehmer (n = 20) 10 mg/Tag, 5,9% (n = 18) 30 mg/Tag oder 3,6% (n = 11) andere Dosierungen. Zum Zeitpunkt der Abschlussbeobachtung (V3) erhielten 72,6% (n = 220) der Patienten Aripiprazol in Monotherapie, 23,8% (n = 72) wurden mit einem und 3,6% (n = 11) mit zwei weiteren Antipsychotika behandelt. Von den Patienten erhielten 0,3% (n = 1) dazu ein Antidepressivum und 0,7% (n = 2) ein Antiepileptikum.

Erwartungen an die neue Medikation

Ärzte und Patienten versprachen sich von einem Wechsel der Medikation auf Aripiprazol verschiedene Vorteile. Mit 80,5% (n = 244) war die am meisten genannte Erwartung eine allgemein bessere Verträglichkeit, gefolgt von 45,5% der Patienten (n = 138), die weniger Negativsymptome und 40,3% (n = 122), die weniger Positivsymptome erwarteten (Abb. 1). Die hohen Erwartungen an eine günstigere Verträglichkeit konzentrierten sich bei 59,7% der Teilnehmer (n = 181) auf das Körpergewicht. Den Bedarf nach einem Wechsel aus Gewichtsgründen äusserten insbesondere Patienten, die zuvor mit Olanzapin (87,1%), Clozapin (84%), Amisulprid (66,7%), Quetiapin (65,9%) oder Risperidon (59,5%) behandelt worden waren.

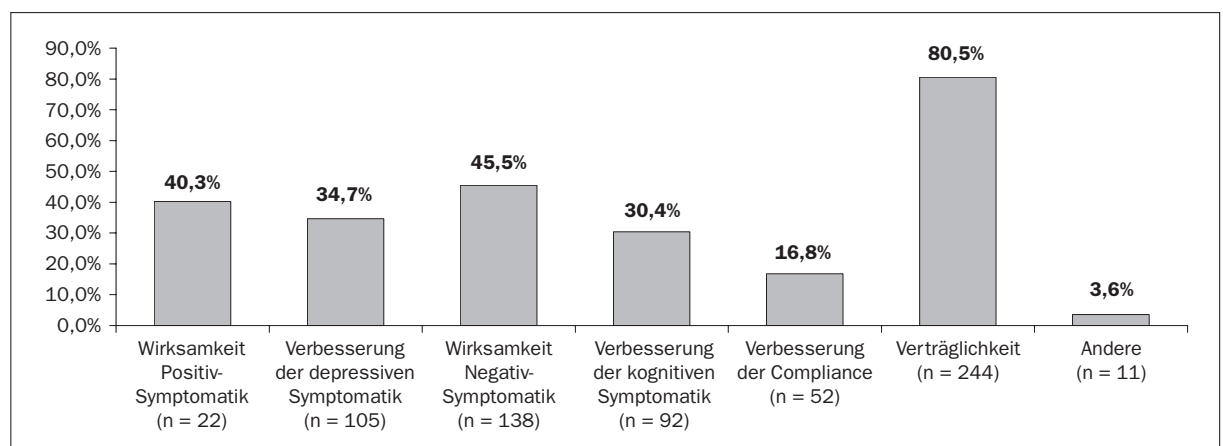
Eine Reduktion von Nebenwirkungen wie Sedierung und Benommenheit wünschten sich 34% der Patienten (n = 104). Auch die Verringerung von sexuellen Funktionsstörungen war für 12% der Teilnehmer (n = 35) ein wichtiger Grund, die Medikation zu ändern. Für 8,2% der Patienten (n = 25) wurde als Ziel die Normalisierung des teilweise stark erhöhten Prolaktinspiegels angegeben, 6,3% (n = 19) wünschten sich eine Verbesserung des Fettstoffwechsels. Jeweils 5,9% der Teilnehmer (n = 18) erwarteten eine Verringerung der extrapyramidalen Störungen und einen Rückgang der Schlafprobleme.

Verbesserung der Symptomatik

Gut 12 Wochen nach der Umstellung auf Aripiprazol wurde die Wirksamkeit der neuen Medikation bei allen teilnehmenden Patienten (n = 303) erfasst. Was die Positivsymptomatik betraf, waren 45,9% der Patienten (n = 139) in einem besseren Zustand als zuvor, für 39,3% (n = 119) wurde der Zustand als stabil angesehen, 10,6% (n = 32) bewerteten die Wirksamkeit als schlechter (Abb. 2). Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch in Hinblick auf die Negativsymptomatik. Bei 54,1% der Patienten (n = 164) wurde nach Ablauf der 12wöchigen Behandlungszeit die Wirksamkeit vom Arzt als «viel besser» oder «besser» bewertet. Weitere 37,3% (n = 113) wurden als «stabil» angesehen; 4,6% (n = 14) waren mit dem Ergebnis nicht zufrieden.

Die affektive Symptomatik wurde bei 54,4% der Patienten (n = 165) nach der Behandlung mit Aripiprazol in der Abschlussbeurteilung als «viel besser» oder als «besser» betrachtet, für 29% (n = 88) blieb die Symptomatik unverändert. Auch die kognitiven Symptome verbesserten sich: 53,1% der Patienten (n = 161) wurden als «viel besser» oder «besser» beurteilt.

Abbildung 1 Therapieziele zu Beginn der Untersuchung – Erwartungen an die neue Medikation (n = 303, Mehrfachantworten möglich).



Zu Beobachtungsbeginn (V1) wurden 301 Patienten mit einem durchschnittlichen Gesamt-BPRS-Extended-Score von 61,5 ($\pm 18,6$) erfasst. Er hatte sich zum Zeitpunkt der Abschlussbeobachtung (V3) bei den dort registrierten 276 Patienten mit einem durchschnittlichen Wert von 47,6 ($\pm 17,8$) signifikant verbessert ($p < 0,001$; gepaarter t-Test [Tab. 2]).

Gewicht und BMI

Zur Bestimmung des BMI wurden die Daten von 290 Patienten aufgenommen. Zum Zeitpunkt V1 waren 36,9% der Patienten ($n = 107$) leicht adipös (BMI 25 bis 29,9), 12 Wochen später war dieser

Wert mit 36,6% ($n = 106$) fast konstant. Dagegen hatte sich der Prozentsatz an deutlich fettleibigen Patienten ($\text{BMI} \geq 30$) von 26,9% ($n = 78$) zu Beginn der Untersuchung auf 24,1% ($n = 70$) (V3) vermindert. Entsprechend vergrößerte sich der Anteil an Normalgewichtigen: von 35,9% ($n = 104$) bei Visite 1 auf 38,6% ($n = 112$) bei der Abschlussuntersuchung (Chi-Quadrat-Test). Das Durchschnittsgewicht der Patienten reduzierte sich signifikant von anfangs $80,4 \pm 16,9$ kg ($n = 302$) bis zur Abschlussvisite auf $79,1 \pm 16,3$ kg ($n = 290$; $p < 0,001$; gepaarter Wilcoxon-Signed-Rank-Test). Auch der durchschnittliche BMI wurde von $27,6 \pm 5,45$ ($n = 302$, Visite 1) auf $27,1 \pm 5,19$ ($n = 289$, Visite 3) gesenkt ($p < 0,001$; gepaarter Wilcoxon-Signed-Rank-Test).

Tabelle 2 BPRS-E-Score (Mittelwert: $p < 0,001$ für alle Untergruppen, Standardabweichung).

	Beobachtungsbeginn (V1)	Abschlussbeobachtung (V3)
Gesamt-Score	61,5 $\pm$ 18,6 ($n = 301$)	47,6 $\pm$ 17,8 ($n = 276$)
Positiv-Symptomatik	16,9 $\pm$ 7,8 ($n = 302$)	12,9 $\pm$ 6,6 ($n = 279$)
Depression	18,3 $\pm$ 6,5 ($n = 301$)	13,9 $\pm$ 5,8 ($n = 279$)
Negativ-Symptomatik	13,5 $\pm$ 5,5 ($n = 302$)	10,3 $\pm$ 4,9 ($n = 278$)
Manie	15,8 $\pm$ 6,2 ($n = 302$)	12,8 $\pm$ 5,3 ($n = 278$)
Desorientierung	3,0 $\pm$ 1,6 ($n = 302$)	2,6 $\pm$ 1,4 ($n = 278$)

Abbildung 2 Wirksamkeit nach 12wöchiger Aripiprazol-Therapie.

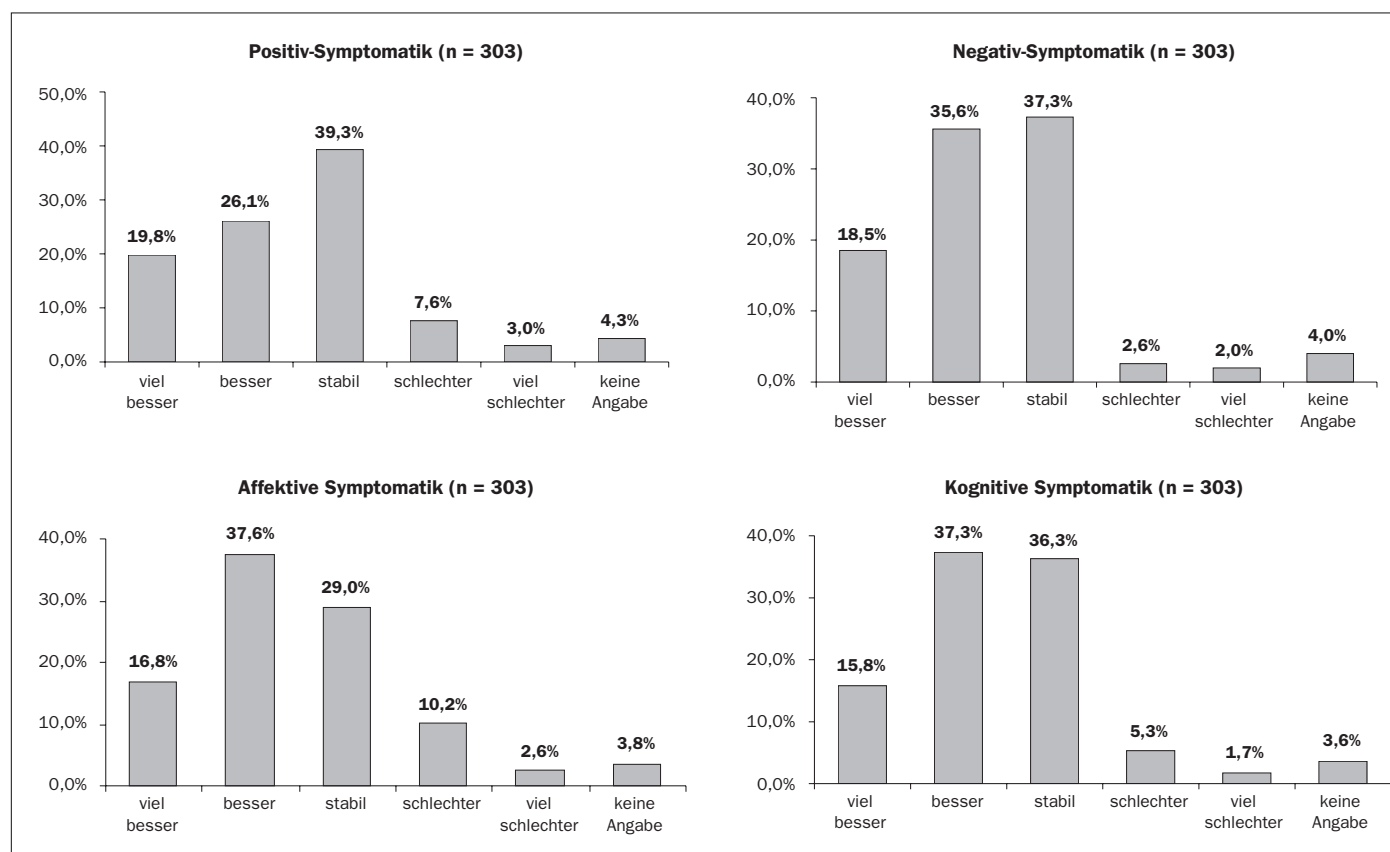
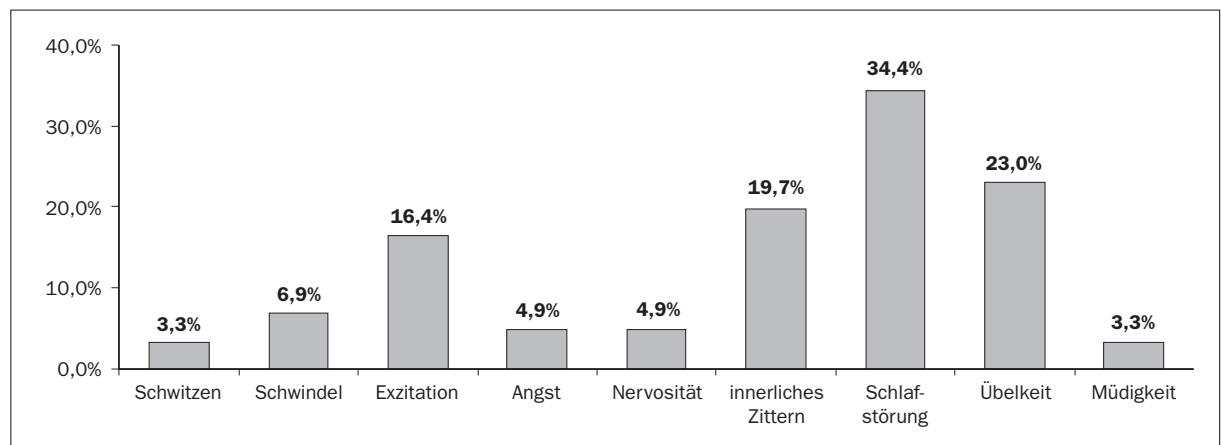


Abbildung 3

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen nach 12wöchiger Aripiprazol-Therapie (n = 61, Mehrfachantworten möglich).



Verträglichkeit und Nebenwirkungen

Für 77,9% aller Patienten (n = 236) wurde die allgemeine Verträglichkeit von Aripiprazol bei der Abschlussvisite (V3) als «sehr gut» bis «gut» bewertet (49,8% [n = 151] «sehr gut» und 28,1% [n = 27] «gut»). Für 6,9% der Patienten (n = 21) war die Verträglichkeit «akzeptabel» und für 8,9% (n = 27) «unbefriedigend», bei 6,3% (n = 19) konnten zum Zeitpunkt V3 keine Daten erhoben werden. Bei 79,9% aller Patienten (n = 242) traten im Gegensatz zu 20,1% (n = 61) durch die Behandlung mit Aripiprazol keine unerwünschten Nebenwirkungen auf (Abb. 3). Die durchschnittliche Aripiprazol-Dosierung betrug $14,0 \pm 1,6$ mg/Tag zu Beginn der Beobachtung und $14,9 \pm 2,7$ mg/Tag am Ende des Beobachtungszeitraumes.

Von den 303 Patienten zu Beginn der Untersuchung führten 78,2% (n = 237) die Therapie zu Ende, 21,8% (n = 66) brachen die Behandlung ab. Als Gründe für diese Abbrüche wurden (bei Mehrfachantworten) angegeben: ungenügende Wirksamkeit (36,4%; n = 24); schlechte Verträglichkeit (36,4%; n = 24), Erwartungen an die Therapie nicht erfüllt (16,7%; n = 11), mangelnde Compliance (16,7%; n = 11), Fernbleiben des Patienten (6,1%; n = 4) und andere Gründe (28,8%; n = 19).

Lebensqualität

Zu Untersuchungsbeginn (V1) und -ende (V3) wurde bei 300 (V1) bzw. 275 Patienten (V3) eine Beurteilung der Lebensqualität und des Gesundheitszustandes mittels der standardisierten SF12-Skala durchgeführt. Für die *körperliche Summenskala* lag der durchschnittliche SF12-Wert zum Zeitpunkt V1 (n = 300) bei $43,8 \pm 10,1$; 12 Wochen später (V3, n = 275) bei $47,1 \pm 9,1$ (p < 0,001, gepaarter t-Test). Bezüglich der *psychischen Sum-*

menskala verbesserte sich der durchschnittliche SF12-Wert im Laufe der Beobachtungszeit ebenfalls signifikant von $33,9 \pm 10,96$ (V1) auf $41,8 \pm 11,28$ (V3) (p < 0,001, gepaarter t-Test).

Diskussion

Im vorliegenden Praxiserfahrungsbericht TRACE wurde nach 12wöchiger Beobachtungszeit anhand einer Stichprobe von Schweizer Patienten gezeigt, dass nach einer Umstellung von unterschiedlichen Antipsychotika auf Aripiprazol die Wirksamkeit und Verträglichkeit der antipsychotischen Behandlung bei Patienten mit schizophrenen Störungen in vielen Fällen nicht nur erhalten blieb, sondern sich sogar verbesserte. Für viele Patienten war, neben der Erwartung einer besseren Verträglichkeit, die Erwartung einer Steigerung der antipsychotischen Wirksamkeit ein wichtiger Grund, die medikamentöse Therapie zu wechseln. Knapp die Hälfte der Patienten wünschte sich eine Verbesserung der Positiv- und Negativsymptomatik, was für die Mehrheit dieser Patienten auch eintrat. Ähnliche Ergebnisse nach Umstellung von Olanzapin, Risperidon oder Haloperidol auf Aripiprazol sind aus der Umstellungsstudie von Casey et al. bekannt [14].

Seit einiger Zeit rückt das Thema «Kognition» zunehmend ins Interesse der Schizophreniebehandlung, zumal bekannt ist, dass ein Zusammenhang zwischen kognitiver Leistungsfähigkeit der Patienten und dem langfristigen Erfolg der Behandlung besteht [15, 16]. Könnte eine Therapie zum Beispiel das verbale Langzeitgedächtnis unterstützen, wie es in einer offenen Vergleichsstudie für Aripiprazol vermutet wurde, wäre ein höheres Niveau sozialer und beruflicher Kompetenz erreichbar [17]. Man glaubt nämlich, dass Aripiprazol zusätzlich durch seine Wirkung als Dopamin-

Agonist im mesokortikalen System in der Lage ist, die dortige dopaminerge Aktivität zu steigern. Dadurch – so die Vermutung – wird der niedrige Dopaminspiegel in dieser Hirnregion angehoben, was wiederum die kognitiven Leistungen fördert [18]. Während der 12wöchigen Aripiprazol-Behandlung im vorliegenden Praxiserfahrungsbericht hatten sich die kognitiven Leistungen bei über der Hälfte der Patienten verbessert. Die Analyse, ob diese Patienten von einem sedierenden Neuroleptikum auf Aripiprazol umgestellt wurden und damit der Faktor Sedation eine wesentliche Rolle spielen könnte, wurde nicht durchgeführt, da 28,7% aller Patienten (n = 87) am Ende der Untersuchung (V3) zusätzlich zu Aripiprazol ein Benzodiazepin erhielten, was die Interpretation des Resultats beeinflusst hätte.

Übergewicht

Durch starkes Übergewicht droht nicht nur soziale Stigmatisierung und dadurch die Beeinträchtigung des Lebensgefühls [19, 20], sondern zuviel Gewicht ist auch mit mehr Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder Schlaganfall verbunden [9, 21–23]. Jüngste Arbeiten deuten darauf hin, dass neben dem gewichtsbedingten Risiko für Typ-2-Diabetes einige Antipsychotika auch direkt zur Erhöhung des Blutzuckerspiegels beitragen könnten. Dies würde das Diabetes-Problem bei Schizophrenie-Patienten weiter verschärfen [24, 25].

Verständlicherweise stand daher auch in der vorliegenden Untersuchung häufig der Wunsch nach einer Normalisierung oder zumindest einer Stabilisierung des Körpergewichts im Zentrum der Erwartungen. Rund drei von vier Ärzten erhofften sich für ihre Patienten eine Reduktion bzw. Stabilisierung der durch andere Antipsychotika bedingten Gewichtszunahme. Für solche Atypika (z.B. Olanzapin) wurden schon in früheren Analysen klinisch relevante Gewichtszunahmen nachgewiesen [9, 26, 27], während sich das Gewicht dagegen unter Aripiprazol stabilisiert oder sogar vermindert hatte. In einer neueren 26wöchigen Studie hatten Patienten unter Olanzapin eine durchschnittliche Zunahme von 4,2 kg zu verzeichnen ($p < 0,001$), unter Aripiprazol hingegen wurde eine durchschnittliche Gewichtsabnahme um 1,4 kg beobachtet [9]. Auch in der Umstellungsstudie von Casey et al. zeigten Patienten, die zuvor mit Olanzapin behandelt worden waren, nach der Umstellung auf Aripiprazol eine Reduktion des Körpergewichts [14]. Der vorliegende Praxiserfahrungsbericht bestätigt diese Ergebnisse, denn

leicht adipöse bzw. adipöse Patienten hatten mit Aripiprazol ihr Gewicht gehalten bzw. leicht reduziert. Infolgedessen vergrösserte sich der Anteil an Normalgewichtigen im nur 12wöchigen Untersuchungszeitraum.

Allgemeine Verträglichkeit

Allgemein wurde die Verträglichkeit von Aripiprazol von der überwiegenden Mehrheit der Befragten bei der Abschlussvisite als «sehr gut» bis «gut» bewertet. Diese Beurteilung ist hauptsächlich auf das Auftreten von relativ wenigen Nebenwirkungen zurückzuführen. Rund 80% der Patienten hatten am Ende der Untersuchung keine unerwünschten Arzneimittelwirkungen zu verzeichnen. Diese Ergebnisse werden durch eine Umstellungsstudie bestätigt, in der sich z.B. die extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen nach dem Wechsel von Olanzapin, Risperidon oder Haloperidol auf Aripiprazol vermindert hatten [14, 28].

Dennoch klagte in der TRACE-Untersuchung etwa jeder fünfte Patient über unerwünschte Nebenwirkungen, vor allem über innere Unruhe, verbunden mit Nervosität, Zittern, Exzitation und Schlafstörungen. Obwohl aus einer ganzen Reihe weiterer Studien bekannt ist, dass eine Aripiprazol-Behandlung bei Patienten mit Schizophrenie oder schizoaffektiven Störungen in der Regel gut vertragen wird und solche Beschwerden häufig nur vorübergehend auftreten, sollte versucht werden, sie zu minimieren [6–8, 19, 29–31].

Diese naturalistische Beobachtung wurde an das Schweizer Versorgungssystem angepasst. Dabei wurden erstmals auch die Erwartungen von Schweizer Patienten und Ärzten an eine solche Therapieumstellung erfasst. Da es sich um einen Praxiserfahrungsbericht handelt, wurden keine Intent-to-Treat-Analyse und keine Randomisierung durchgeführt, was die Gefahr von Selektionseffekten birgt.

Fazit

Bei vielen der in der TRACE-Untersuchung dokumentierten Patienten mit Schizophrenie hat die Umstellung auf Aripiprazol in punkto Wirksamkeit und Verträglichkeit einen klaren Fortschritt gezeigt. Die Erwartungen und Hoffnungen, die von den Schweizer Patienten und deren Ärzten in einen Therapiewechsel gesetzt wurden, hatten sich in den meisten Fällen nach Ende der Beobachtungszeit erfüllt. Durch die deutlich bessere physische als

auch mentale Gesundheit der Patienten konnte die allgemeine Lebensqualität deutlich verbessert werden.

Literatur

- 1 Gardner DM, Baldessarini RJ, Waraich P. Modern antipsychotic drugs: a critical overview. *CMAJ*. 2005;172(13):1703–11.
- 2 Davis JM, Chen N. Old versus new: weighing the evidence between the first- and second-generation antipsychotics. *Eur Psychiatry*. 2005;20:7–14.
- 3 Tandon R, Jibson M. Safety and tolerability: how do second-generation atypical antipsychotics compare? *Current Psychosis Therapeutics Reports*. 2003;1:1–7.
- 4 Fleischhacker W. Antipsychotika der zweiten Generation. *Pharmainformation – Unabhängige Information für Ärzte*. 2002;17:4.
- 5 Melkersson KI, Hultington A, Brismar KE. Elevated levels of insulin, leptin, and blood lipids in olanzapine-treated patients with schizophrenia or related psychoses. *J Clin Psychiatry*. 2000;61:742–9.
- 6 Kane JM, Carson WH, Saha AR, McQuade RD, Ingenito GG, Zimbroff DL, et al. Efficacy and safety of aripiprazole and haloperidol versus placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(9):763–71.
- 7 Kasper S, Lerman MN, McQuade RD, Saha A, Carson WH, Ali M, et al. Efficacy and safety of aripiprazole vs. haloperidol for long-term maintenance treatment following acute relapse of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2003;6:325–37.
- 8 Marder SR, McQuade RD, Stock E, Kaplita S, Marcus R, Safferman AZ, et al. Aripiprazole in the treatment of schizophrenia: safety and tolerability in short-term, placebo-controlled trials. *Schizophr Res*. 2003;61(2–3):123–36.
- 9 McQuade RD, Stock E, Marcus R, Jody D, Gharbia NA, Vanveggel S, et al. A comparison of weight change during treatment with olanzapine or aripiprazole: results from a randomized, double-blind study. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(Suppl 18):47–56.
- 10 Simon A, Peter M, Hess L, Valterio C. Antipsychotic use in patients with schizophrenia treated in private psychiatry. *Swiss Med Wkly*. 2005;135:109–15.
- 11 Igl W, Zwingmann C, Schuck P, Faller H. Empirische Befunde zur Änderungssensitivität des SF-36/SF-12. In: Maurischat C, Morfeld M, Kohlmann T, Bullinger M, Herausgeber. *Lebensqualität: Nützlichkeit und Psychometrie des Health Survey SF-36/SF-12 in der medizinischen Rehabilitation*. Lengerich: Pabst; 2004.
- 12 Bullinger M, Kirchberger I. Fragebogen zum Allgemeinen Gesundheitszustand SF12. Göttingen: Hogrefe; 2000.
- 13 Velligan D, Prihoda T, Dennehy E, Biggs M, Shores-Wilson K, Crismon ML, et al. Brief psychiatric rating scale expanded version: how do new items affect factor structure? *Psychiatry Res*. 2005;135(3):217–28.
- 14 Casey DE, Carson WH, Saha AR, Liebeskind A, Ali MW, Jody D, et al. Switching patients to aripiprazole from other antipsychotic agents: a multicenter randomized study. *Psychopharmacology*. 2003;166:391–9.
- 15 Green MF. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry*. 1996;153:321–30.
- 16 Smith TE, Hull JW, Romanelli S, Fertuck E, Weiss KA. Symptoms and neurocognition as rate limiters in skills training for psychotic patients. *Am J Psychiatry*. 1999;156:1817–8.
- 17 Leucht S, Kissling W. Übersicht zu Aripiprazol. Das neueste «atypische» Antipsychotikum. *MMW Fortschr Med*. 2005;147(Orig)(2):69–76.
- 18 Lieberman JA. Dopamine partial agonists: a new class of antipsychotic. *CNS Drugs*. 2004;18(4):251–67.
- 19 Pigott TA, Carson W, Saha A, Torbeyns A, Stock E, Ingenito G. Aripiprazole for the prevention of relapse in stabilised patients with chronic schizophrenia: a placebo-controlled 26-week study. *J Clin Psychiatry*. 2003;64:1048–56.
- 20 Kurzthaler I, Fleischhacker WW. The clinical implications of weight gain in schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(Suppl 7):32–7.
- 21 Aronne LJ. Epidemiology, morbidity and treatment of overweight and obesity. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(Suppl 23):13–22.
- 22 Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA*. 2003;289:76–9.
- 23 Kannel WB, Wilson PW, Nam BH, D'Agostino RB. Risk stratification of obesity as a coronary risk factor. *Am J Cardiol*. 2002;90:697–701.
- 24 Lindenmayer JP, Czobor P, Volavka J, Citrome L, Sheitman B, McEvoy JP, et al. Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry*. 2003;160:290–6.
- 25 Ebenbichler CF, Laimer M, Eder U, Mangweth B, Weiss E, Hofer A, et al. Olanzapine induces insulin resistance: results from a prospective study. *J Clin Psychiatry*. 2003;64:1436–9.
- 26 Kinon BJ, Basson BR, Gilmore JA, Tollefson GD. Long-term olanzapine treatment: weight change and weight-related health factors in schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2001;62:92–100.
- 27 Meyer JM. A retrospective comparison of weight, lipid, and glucose changes between risperidone- and olanzapine-treated inpatients: metabolic outcomes after 1 year. *J Clin Psychiatry*. 2002;63:425–33.
- 28 Riedel M, Strassnig M, Kühn KU, Müller N, Möller HJ. Aripiprazol – Führt ein neuer Wirkungsmechanismus zu einer neuen Qualität in der Schizophrenie-Therapie? *Psychopharmakotherapie*. 2003;10(2):46–54.
- 29 Potkin SG, Saha AR, Kujawa MJ, Carson WH, Ali M, Stock E, et al. Aripiprazole, an antipsychotic with a novel mechanism of action, and risperidone vs placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(7):681–90.
- 30 Kujawa MJ, McQuade R, Jody D, et al. Long-term weight effects of aripiprazole vs olanzapine in a 26-week, double-blind study. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2004;7(Suppl 1):S234.
- 31 Harrison TS, Perry CM. Aripiprazole – a review of its use in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Drugs*. 2004;64(15):1715–36.