

NICHT-INTERVENTIONELLE STUDIE ZU THERAPEUTISCHEN EFFEKTEN VON ARIPIPRAZOL-DEPOT 400 MG BEI PATIENTEN MIT SCHIZOPHRENIE UNTER ROUTINEBEDINGUNGEN IN DEUTSCHLAND

Klaus Wiedemann¹, Wolfgang Janetzky² und Daniel Schöttle¹

¹Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, UKE Hamburg, Deutschland; ²Lundbeck GmbH, Hamburg, Deutschland

EINLEITUNG

- Die Adhärenz zur Pharmakotherapie von Patienten mit Schizophrenie kann durch Anwendung von Depot-Antipsychotika zur Injektion verbessert werden, wodurch das Risiko von Rezidiven gesenkt und die Funktionalität der Patienten verbessert werden kann (Kishimoto et al. 2013).
- Aripiprazol Depot ist ein atypisches Depot-Antipsychotikum zur intramuskulären Injektion, dessen Wirksamkeit und Verträglichkeit in efficacy-Studien bei Schizophreniepatienten nachgewiesen wurde (Kane et al. 2012; Fleischhacker et al. 2014).
- Die Lebensqualität der Patienten verbessert sich klinisch relevant unter Behandlung mit Aripiprazol-Depot (Naber et al. 2015).

ZIEL

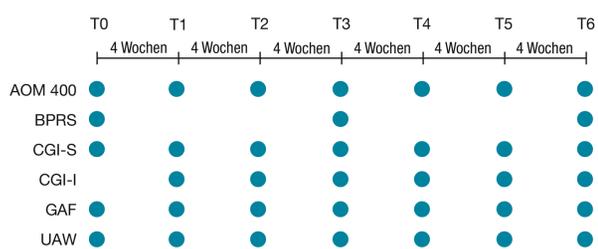
- In dieser nicht-interventionellen Studie wurde der Krankheitsverlauf von Patienten beobachtet, die unter „real-life-Bedingungen“ mit Aripiprazol-Depot behandelt wurden. Die erhobenen Daten sollen die positiven Ergebnisse der bisherigen RCT-Studien mit einer homogen selektierten Patientenpopulation in einem heterogeneren Patientenkollektiv, welches der Behandlungswirklichkeit mehr entspricht, bestätigen.

METHODEN

Studiendesign

- In dieser multizentrischen, prospektiven, nicht-interventionellen Beobachtungsstudie an 75 Zentren in Deutschland wurden Patienten mit Schizophrenie für ca. 24 Wochen je Patient beobachtet. Es gab dabei sieben Beobachtungszeitpunkte (T0-T6) mit jeweils ca. 4 Wochen Abstand (Abb. 1).

Abbildung 1: Studiendesign



AOM 400: Aripiprazol Depot 400 mg; BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale; CGI-S: Clinical Global Impression – Severity; CGI-I: - Improvement; GAF: Global Assessment of Functioning; UAW: unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Zielvariablen

Primärer Endpunkt:

- Die Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) (Overall and Gorham 1962) umfasst 5 Domänen mit 18 Items, nach Einschätzung des Arztes bewertet von 1 (nicht vorhanden) bis 7 (extrem stark): Angst/Depression, Anergie, Denkstörung, Aktivierung, Feindseligkeit/Misstrauen. Die Gesamtränge reicht daher von 18 bis 126.

Sekundäre Endpunkte:

- Die Clinical Global Impression – Severity (CGI-S) Skala beschreibt den momentanen Gesamteindruck des Schweregrades der Erkrankung von 1 (überhaupt nicht krank) bis 7 (extrem schwer krank).
- Die Clinical Global Impression – Improvement (CGI-I) Skala gibt die Veränderung des Schweregrades der Erkrankung seit Beginn der Studie von 1 (Zustand ist sehr viel besser) bis 7 (Zustand ist sehr viel schlechter) an.
- Die Globale Erfassung des Funktionsniveaus (GAF) ist eine Angabe zwischen 100 (Hervorragende Leistungsfähigkeit) bis 1 (Ständige Gefahr, sich oder andere schwer zu verletzen ODER anhaltende Unfähigkeit, die minimale persönliche Hygiene aufrechtzuerhalten ODER ernsthafter Selbstmordversuch mit eindeutiger Todesabsicht).
- Es wurden außerdem die Verträglichkeit und Sicherheit von Aripiprazol-Depot beschrieben und unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) erfasst.

Patienten

Einschlusskriterien

- Die Einschlusskriterien waren Volljährigkeit, Diagnose einer Schizophrenie (F20.X) nach ICD-10 und Behandlung mit Aripiprazol-Depot gemäß Fachinformation.

Ausschlusskriterien

- Zu den Ausschlusskriterien gehörten Kontraindikation von Aripiprazol-Depot, Schwangerschaft oder Stillen, Abhängigkeitsverhältnis zum Studienpersonal (z. B. Verwandtschaft) und mangelndes Verständnis und Anzeichen für Nichtbefolgung des Beobachtungsplans nach Einschätzung des Arztes.
- Der Einschluss in die Studie wurde erst entschieden, nachdem der behandelnde Arzt Aripiprazol-Depot verordnet hatte.

Statistische Analyse

- Aufgrund des nicht-interventionellen Designs der Studie wurden die erhobenen Daten mithilfe deskriptiver statistischer Werte zusammengefasst. Fehlende Werte wurden nach der LOCF-Methode (Last Observation Carried Forward) ergänzt. Die Analyse wurde mit SASTM durchgeführt. Statistische Hypothesen wurden nicht formuliert; statistische Tests hatten explorativen Charakter. Für gepaarte Stichproben wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verwendet. Die statistische Signifikanz von Änderungen in der Randverteilung von Kreuztabellen wurde mit Hilfe des Tests von Bhappkar untersucht.

ERGEBNISSE

Patienten

- In die Studie eingeschlossen wurden 242 volljährige, mit oralem Aripiprazol vorbehandelte und psychisch stabile Patienten mit Schizophrenie (Diagnose: F20.0, paranoide Schizophrenie: 202 [83,5%]; F20.3, undifferenzierte Schizophrenie: 22 [9,1%]; F20.X sonstige: 18 [7,4%]), die mit Aripiprazol-Depot ambulant behandelt wurden. Davon schlossen 227 (93,8%) die Studie ab.
- Die Vorbehandlung mit oralem Aripiprazol dauerte im Mittel 9,7 Monate (SD 22,3).
- Außerdem wurden 141 Patienten (58,3%) mit Benzodiazepinen (n=70, 28,9%) oder anderen Antipsychotika (n=63, 26%) vorbehandelt.
- Bei der ersten Injektion waren die Patienten seit 5,9 Monaten stabil (Mittelwert; SD 18,2). 87,9% der Patienten wurden als stabil eingestuft.

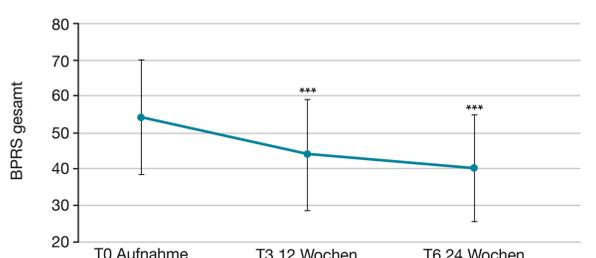
Tabelle 1:

Patientendisposition	
Behandelte Patienten, n	242
Alter, Mittelwert (SD), Jahre	43,1 (15,1)
Alter, n (%)	
≤ 35 Jahre	89 (36,8)
> 35 Jahre	153 (63,2)
Alter bei Krankheitsbeginn, Mittelwert (SD), Jahre	29,7 (13,8)
Geschlecht, männlich, n (%)	133 (55,0)
BPRS bei Baseline (Full analysis set), Mittelwert (SD)	54,1 (15,6)
CGI-S bei Baseline, n (%)	
leicht krank	12 (5,1)
mäßig krank	77 (32,7)
deutlich krank	98 (41,7)
schwer krank	47 (20,0)
Extrem schwer krank	1 (0,4)
GAF bei Baseline, % (SD)	47,0 (13,9)

SD: Standardabweichung

- Die Mehrzahl der Patienten war zu Studienbeginn deutlich krank (42% mit CGI-S-Wert von 4). Der mittlere BPRS-Wert lag bei 54 Punkten, der mittlere GAF-Wert bei 47.
- Häufigster Grund für die Umstellung auf Aripiprazol-Depot war die Verbesserung der Adhärenz (48,3%), gefolgt von guter/besserer Verträglichkeit (16,9%), Patientenwunsch (13,6%), besserer/guter Wirkung (12,0%) und einfacher Handhabung (9,1%).
- Zu Studienbeginn erhielten 79,3% der Patienten eine Dosis von 400 mg Aripiprazol, 17,4% erhielten 300 mg, 2,9% erhielten 200 mg, und 0,4% erhielten 160 mg.

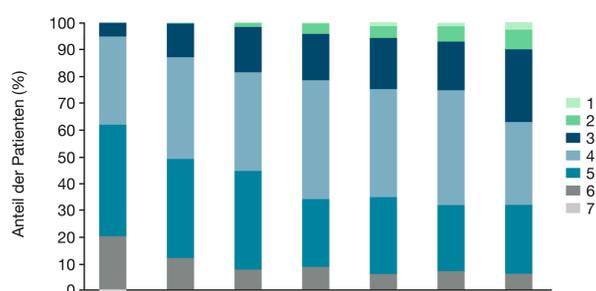
Abbildung 2: Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)



Gesamtwerte auf der Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS). Die Werte aller Items wurden addiert, um den Gesamtwert zu erhalten. *** p<0.0001; die Fehlerbalken geben Standardabweichungen an.

- Die Differenz der Gesamtwerte T6-T0 betrug -13,8 (SD: 16,0; 95% CI: [-15,9; -11,7]).
- Die stärksten Verbesserungen wurden in den Scores Angst/Depression und Aktivierung erzielt: Für den Mittelwert aller Items des Scores Angst/Depression betrug die Differenz T6-T0 -0,98 (SD: 1,21; 95% CI: [-1,14; -0,83]). Für den Mittelwert aller Items des Scores Aktivierung betrug die Differenz -0,82 (SD: 1,15; 95% CI: [-0,97; -0,67]).

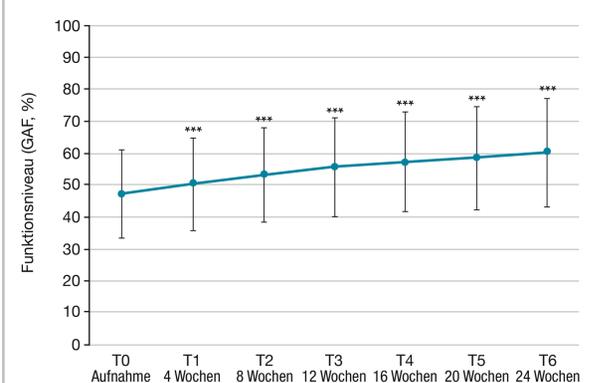
Abbildung 3: Schweregrad der Erkrankung (CGI-S)



Clinical Global Impression – Severity (CGI-S), Gesamteindruck des Schweregrades der Erkrankung von 1 (überhaupt nicht krank) bis 7 (extrem schwer krank). Dargestellt ist der Anteil der Patienten mit dem jeweiligen CGI-S-Wert. Die Verbesserung ist hochsignifikant (p<0.0001, Bhappkars χ^2 -Test)

- Die Verbesserung des Schweregrades zeigte sich auch in den CGI-I-Werten: Nach 24 Wochen wurde der Zustand von 35 Patienten als „sehr viel besser“ und von 96 Patienten als „viel besser“ im Vergleich zum Studienbeginn bewertet.

Abbildung 4: Funktionalität der Patienten (GAF)



Funktionsniveau der Patienten, laut Global Assessment of Functioning-Skala angegeben in Prozent, die Fehlerbalken geben Standardabweichungen an

- Die Wirksamkeit von Aripiprazol-Depot wurde sowohl von den behandelnden Ärzten (91,4% der Fälle) als auch von den Patienten (89,2%) als gut bis sehr gut eingestuft auf einer vierstufigen Skala (sehr gut/gut/mäßig/schlecht).
- Die Verträglichkeit wurde von 96,8% der Ärzte und 93,7% der Patienten als sehr gut oder gut bewertet auf einer vierstufigen Skala (sehr gut/gut/mäßig/schlecht).

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)

- Es wurden 133 Fälle von unerwünschten Ereignissen beobachtet, bei denen ein Zusammenhang mit der Medikation mit Aripiprazol-Depot als wahrscheinlich oder möglich eingeschätzt wurde (insgesamt: 153 Ereignisse). Die häufigsten waren: Unangebrachter Zeitpunkt der Medikamentenverabreichung (60 Fälle – meist wurde das orale Aripiprazol zu schnell abgesetzt), Unwirksamkeit des Arzneimittels (8), Anwendung außerhalb der Indikationsstellung in der Fachinformation (5) und Depression (4). Die meisten UAWs (52) verbesserten sich im Verlauf der Behandlung. Extrapyramidale Symptome einschließlich Akathisie (1 Fall), Tremor (2), Parkinsonismus (1), Parkinsongang (1), Muskelkrämpfe (1) und extrapyramidale Erkrankung (1) waren selten. Gewichtsveränderungen, die als UAWs berichtet wurden, waren ebenfalls selten (1, Gewicht erhöht).

SCHLUSSFOLGERUNGEN

- Nach vorangegangener Stabilisierung der Patienten verbessert sich nach Umstellung der Behandlung auf Aripiprazol-Depot die psychopathologische Symptomatik der Patienten, gemessen an der BPRS, signifikant bereits nach 12 Wochen. Auch der Schweregrad der Erkrankung, gemessen am CGI-S, nimmt signifikant ab (p<0,0001). Ebenso verbessert sich das Funktionsniveau der Patienten (GAF) bereits nach vier Wochen signifikant. Es wurden nur wenige unerwünschte Arzneimittelwirkungen beobachtet.
- Die Befunde der nicht-interventionellen Studie bestätigen die Ergebnisse der kontrollierten Zulassungsstudien auch unter Alltagsbedingungen in der klinischen Praxis. Ambulante Patienten profitieren von der Behandlung mit Aripiprazol-Depot; die Symptomatik wird signifikant geringer und die Funktionalität der Patienten signifikant gesteigert.

LITERATUR

Fleischhacker WW et al. 2014. Aripiprazole once-monthly for treatment of schizophrenia: double-blind, randomised, non-inferiority study. Br J Psychiatry 205(2):135–44.

Kane JM et al. 2012. Aripiprazole intramuscular depot as maintenance treatment in patients with schizophrenia: a 52-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Clin Psychiatry 73(5):617–24.

Kishimoto T et al. 2013. Long-acting injectable versus oral antipsychotics in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of mirror-image studies. J Clin Psychiatry 74(10):957–65.

Naber D et al. 2015. Qualify: a randomized head-to-head study of aripiprazole once-monthly and paliperidone palmitate in the treatment of schizophrenia. Schizophrenia Res 168(1-2):498–504.

Overall JE, Gorham DR. 1962. The brief psychiatric rating scale. Psychol Rep 10:799–812.

Guy W. 1976. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology – Revised. Rockville, MD, U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, NIMH Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs. pp 218–222.

Vorgestellt beim Kongress der Deutschen Gemeinschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN)

23.-26. November 2016