



Resultate aus der REACT-Studie zu Abilify Maintena®

Depot-Präparat auch im «richtigen Leben» wirksam und gut verträglich

Bern – Langwirksame injizierbare Antipsychotika (LAI) ermöglichen eine zuverlässige Medikamentenabgabe und bieten eine stabile Pharmakokinetik. Die REACT-Studie, die an einem Symposium von Lundbeck am Kongress 2022 der Schweizerischen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie (SGPP) von PD Dr. med. Daniel Schöttle, Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik, Asklepios Klinikum Hamburg, präsentiert wurde, zeigte, dass bei Patientinnen und Patienten, die vor dem Wechsel auf ein LAI mit einem Antipsychotikum per os behandelt worden waren, eine weitere Verbesserung der Psychopathologie, Krankheitsschwere und Funktionsniveau zu verzeichnen war.

Randomisierte, kontrollierte Studien (*randomised controlled trials, RCTs*) liefern uns eine effektive und qualitativ hochstehende, wissenschaftliche Evidenz bezüglich Sicherheit und Wirksamkeit (*efficacy*) eines Medizinprodukts¹. Bei RCTs wird nach strengen Ein- und Ausschlusskriterien ein «ideales» Patientengut ausgesucht und die Frage beantwortet, ob das Präparat *funktionieren kann*.

RCTs stehen deshalb am Anfang der Karriere eines Medikamentes und sorgen unter anderem für dessen Zulassung. Die Kehrseite der Medaille ist, dass die Bedingungen, unter denen die RCTs durchgeführt werden, in den seltensten Fällen die Situation widerspiegeln, die in der klinischen Praxis anzutreffen ist.

Erkenntnisse aus dem klinischen Alltag

Die Zahl an publizierten Real-World-Studien (*real-world evidence, RWE*) nahm in den letzten Jahren stetig zu, vor allem auch durch die weltweite Zunahme der Verwendung elektronischer Patientendaten.² Sie beinhalten Daten aus dem «richtigen Leben», von Patientinnen und Patienten, wie sie Ärztinnen

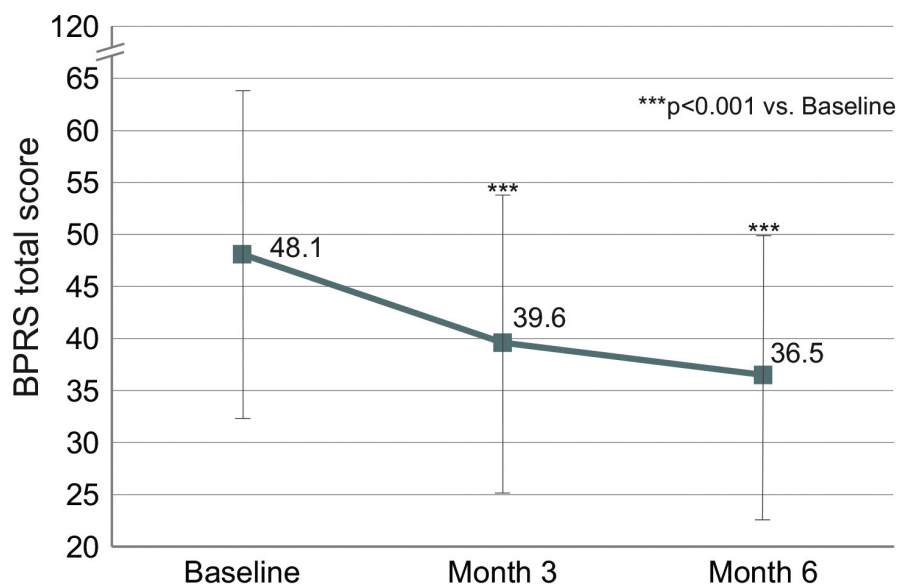


Abbildung 1: Die Verbesserungen der Psychopathologie (BPRS) unter Aripiprazol-Depot nach drei und sechs Monaten, stratifiziert nach Alter. Mod. nach Schöttle et al. 2022.

und Ärzte in ihrer Praxis tatsächlich behandeln, nämlich Patientinnen und Patienten mit multiplen Komorbiditäten, Komedikationen und vielzähligen Therapieversuchen und -abbrüchen.

RWEs werden ausserhalb der typischen klinischen Versuchsbedingungen durchgeführt und erfassen Daten aus observationalen und interventionellen Studien. Die RWEs beantworten die Frage, ob ein Arzneimittel bei Patientinnen und Patienten unter alltäglichen Behandlungsbedingungen tatsächlich funktioniert und liefert Evidenz für die klinische Praxis.^{1,2} «Real-World-Studien können dazu verwendet werden, klinische Studiendaten zu ergänzen und Wissenslücken zu schliessen, und sie liefern uns wertvolle Erkenntnisse aus unserem klinischen Alltag», so **PD Dr. med. Daniel Schöttle**.

Wichtiger Faktor Adhärenz

«Es gibt ein paar Faktoren, die wir bei Schizophrenie-Patienten beeinflussen können, und das sollten wir tun», meint PD Dr. med. Schöttle. Fast 50% aller Patientinnen und Patienten mit Schizophrenie erkranken vor dem 25. Lebensjahr.³ Es sei also eine Erkrankung mit frühem Beginn und weitreichenden Auswirkungen auf den Rest des Lebens. «Ziel sollte sein, dass die Dauer der ersten, unbehandelten Psychose möglichst verkürzt wird, im Idealfall unter vier Wochen, um dann möglichst schnell zu einem funktionellen und sozialen Recovery zu kommen, das heisst zum Beispiel der Ausbildung nachgehen, Freundschaften pflegen und den Alltag meistern». Während dieser ersten,

frühen «kritischen Periode» sollte eine intensive, multiprofessionelle Behandlung erfolgen, und in der Folge der Zugang zur phasenspezifischen Therapie schnell und unkompliziert geschehen. «Auch wenn es einfach klingt, die Adhärenz ist ein ganz wichtiger Faktor, denn Non-Adhärenz hängt mit vermehrten Rückfällen zusammen», fügt der Psychiater an. So zeigte eine Studie aus Finnland bei der Erstverschreibung der antipsychotischen Therapie in knapp 32% eine primäre Non-Adhärenz.⁴ Das Risiko, ein Medikament abzusetzen oder das Rezept nicht einzulösen, nimmt mit zunehmender Behandlungsdauer ab, wobei in einer Analyse diesbezüglich eine signifikante Risikoreduktion für Depot-Präparate (*long acting injectables, LAI*) gegenüber einer oralen Medikation zu sehen war (67% Risikoreduktion, aHR = 0.33 [0.27–0.41]).⁵ Eine Netzwerk Metaanalyse, welche die beiden Darreichungsformen oral und LAI verglich und 92 RCTs einschloss, kam zu dem Schluss, dass Aripiprazol, Olanzapin und Paliperidon die beste Wahl zur Erhaltungstherapie bei Schizophrenie sei, und zwar oral wie auch als Depot-Präparat.⁶ Es zeigte sich also, dass sich unter hochselektiven Bedingungen die beiden Darreichungsformen nicht stark unterschieden. Aber was oder vielmehr wer wurde da untersucht? Wie sieht es mit der Adhärenz aus? RCTs liefern zwar qualitativ hochstehende Evidenz, haben aber Schwierigkeiten in der Übertragbarkeit auf

eine heterogene Patientenpopulation unter realen Behandlungsbedingungen.

REACT-Studie liefert Daten aus der «richtigen Welt»

Aus Kanada und Deutschland lagen zu Aripiprazol Depot (Abilify Maintena[®]) zwei RWE-Studien vor.^{7,8} In diesen unabhängigen, non-interventionellen Studien wurden Daten von Patientinnen und Patienten mit Schizophrenie analysiert, die vorgängig stabil auf oralem Aripiprazol eingestellt waren und dann für mindestens sechs Monate mit dem LAI behandelt wurden. «Es lag also nahe, diese beiden Studien zu poolen», erklärt PD Dr. med. Schöttle, was er mit seinem Team dann auch tat. Das Resultat ist die vom Referenten publizierte REACT (*Real-world effectiveness of aripiprazole once-monthly*)-Studie.⁹ Das primäre Zielkriterium war die Beurteilung der Psychopathologie (BPRS, Brief Psychiatric Rating Scale). Die sekundären Endpunkte beleuchteten den Schweregrad der Erkrankung (CGI-S, Clinical Global Impression-Severity), die Veränderung des Schweregrades (CGI-I, CGI-Improvement) und das Funktionsniveau (GAF, General Assessment of Functioning). Des Weiteren wurden Subgruppenanalysen bezüglich des Alters der Patientinnen und Patienten durchgeführt (≤35 Jahre, >35 Jahre), und unerwünschte Ereignisse und Wirkungen erfasst. Die Entscheidung, die Patientinnen und Patienten mit der Depot-Formulierung von Aripiprazol zu behandeln, erfolgte unabhängig von der Teilnahme an der Studie. Insgesamt wurden 409 Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt Null, nach drei und nach sechs Monaten analysiert. Der BPRS-Score lag zu Studienbeginn bei 48.1. Die Psychopathologie verbesserte sich signifikant nach drei Monaten (39.6) und nochmals nach sechs Monaten (36.5; jeweils $p < 0.001$ vs. Baseline; Abb. 1). «Zwischen den unter- und den über-35-Jährigen gab es zwar keinen signifikanten Unterschied, die Jüngeren starteten jedoch etwas tiefer, verbesserten sich aber auch etwas mehr als die ältere Gruppe», erläutert der Studienautor die Resultate. Über beide Altersgruppen hinweg verzeichnete die Krankheitsschwere gegenüber der Baseline (4.47) eine signifikante Verbesserung nach drei (3.88) und sechs Monaten (3.64; jeweils $p < 0.001$ vs. Baseline; Abb. 2), ebenso wie das Funktionsniveau (47.7, 55.7, 59.4; jeweils $p < 0.001$ vs. Baseline).^{7,8} 56.5% zeigten einen CGI-S-Score, der sich gegenüber der Baseline um wenigstens 1 Punkt verbesserte, und somit als klinisch relevante Verbesserung gewertet

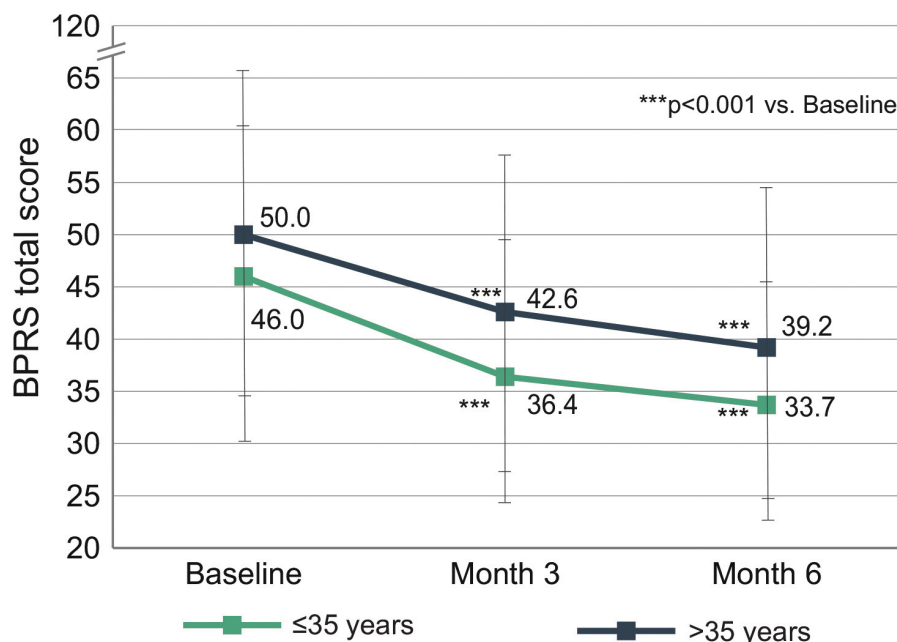


Abbildung 2: Die Verbesserungen der Krankheitsschwere (CGI-S) unter Aripiprazol-Depot nach drei und sechs Monaten, stratifiziert nach Alter. Mod. nach Schöttle et al.

werden kann. Nebenwirkungen waren selten und in Übereinstimmung mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Aripiprazol. Bemerkenswert ist, dass die Patientinnen und Patienten, die bereits vorbehandelt waren, von dem Depot-Präparat noch solche Verbesserungen in Psychopathologie, Krankheitsschwere und Funktionsniveau erfahren. «Über die Gründe kann ich nur spekulieren». Ein Punkt kann zum Beispiel sein, dass die Spiegel unter dem Depot-Präparat gleichmässiger waren, dass die Adhärenz besser war – sie war in dieser Studie sehr hoch bei 90% –, auch kann das Stresslevel sinken, weil es den Patientinnen und Patienten insgesamt besser ging, was wiederum zu weniger Symptomatik führt. Ich glaube, schlussendlich ist es ein Konglomerat aus all diesen Punkten, was die Erklärung dazu liefert, weshalb in REACT Patientinnen und Patienten, die bereits unter oralem Aripiprazol stabilisiert waren, zusätzlich von einer Behandlung mit Aripiprazol-Depot profitiert haben.»

Abilify Maintena® (Aripiprazol). **I:** Für die Erhaltungstherapie von Schizophrenie bei erwachsenen Patienten, die stabil mit oralem Aripiprazol eingestellt wurden. **D:** Ausschlusslich intramuskulär (deltoidal oder gluteal) durch eine medizinische Fachperson. Empfohlene Dosierung 400 mg einmal monatlich als Einzelinjektion. Bei Behandlungsbeginn eine Injektion 400 mg Abilify Maintena® kombiniert mit oralem Aripiprazol (10 mg oder 20 mg) über 14 aufeinanderfolgende Tage oder zwei separate Injektionen 400 mg Abilify Maintena® an zwei unterschiedlichen Stellen in zwei verschiedene Muskeln kombiniert mit einer oralen Aripiprazol-Dosis von 20 mg. Dosisanpassung bei langsamen Metabolisierern von CYP2D6 und aufgrund von Interaktionen (detaillierte Information siehe www.swissmedinfo.ch). Wässrige Suspension zum sofortigen Gebrauch. **KI:** Kinder und Jugendliche <18 Jahre. Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen Hilfsstoff. **VM:** Suizidalität. Kardio-/zerebrovaskuläre Erkrankungen. Prädisposition zu Hypotonie. Hypertonie. Risikofaktoren für venöse Thromboembolien. Familienanamnese von QT-Verlängerung. Spätdyskinesien. Malignes neuroleptisches Syndrom. Krampfanfälle. Demenzbedingte Psychosen. Ältere Patienten (>65 Jahre). Sturzneigung. Hyperglykämie. Diabetes mellitus oder Risikofaktoren. Überempfindlichkeitsreaktionen. Gewichtszunahme. Dysphagie. Vorgeschichte von Spielsucht. **IA:** Gemäss Daten von oralem Aripiprazol: Verstärkte Wirkung α 1-adrenerger Antihypertensiva. Alkohol und zentralwirksame Substanzen. Arzneimittel, die QT-Verlängerung oder Störungen des Elektrolythaushalts verursachen. Starke Inhibitoren von CYP2D6 oder CYP3A4. Induktoren von CYP3A4. SSRIs/SNRIs oder Medikamente, welche die Aripiprazol Konzentrationen erhöhen (Serotoninsyndrom). **SS/S:** Nicht empfohlen. Extrapyramidale

und/oder Entzugs-Symptome beim Neugeborenen. **UAW:** Häufig: Gewichtszunahme, Akathisie, Schlaflosigkeit, Diabetes mellitus, Gewichtsabnahme, Agitiertheit, Angst, Ruhelosigkeit, extrapyramidale Störung, Tremor, Dyskinesie, Sedierung, Somnolenz, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Mundtrockenheit, Steifigkeit des Bewegungsapparates, erektile Dysfunktion, Ermüdung, Schmerzen/Induration an der Einstichstelle, erhöhte Kreatin-Phosphokinase im Blut. **ÜD:** Engmaschige Beobachtung, EKG Monitoring, Symptombehandlung. **P:** Abilify Maintena® Fertigspritze und Rekonstitutions-Set mit Pulver und Lösungsmittel in der Durchstechflasche à 400 mg und 300 mg: 1-Monatspackung [B]. Fertigspritze 300 mg und Rekonstitutions-Set 400 mg zur Zeit nicht im Handel. **Kassenzulässig.** Die vollständige Fachinformation ist unter www.swissmedinfo.ch publiziert. **Lundbeck (Schweiz) AG, Opfikon, www.lundbeck.ch**

CH-ABIM-0768 11.2022 CH-AM-2200142

Entgeltliche Publikation

Mit freundlicher Unterstützung durch Lundbeck (Schweiz) AG und Otsuka Pharmaceutical (Switzerland) GmbH

Literatur

- 1 Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, et al. Real-World Evidence - What Is It and What Can It Tell Us? *N Engl J Med*. 2016;375(23):2293-2297.
- 2 Kim HS, Lee S, Kim JH. Real-world Evidence versus Randomized Controlled Trial: Clinical Research Based on Electronic Medical Records. *J Korean Med Sci*. 2018;33(34):e213.
- 3 Solmi M, Radua J, Olivola M, et al. Age at onset of mental disorders worldwide: large-scale meta-analysis of 192 epidemiological studies. *Mol Psychiatry*. 2022;27(1):281-295.
- 4 Lieslehto J, Tiihonen J, Lähteenmies M, Tanskanen A, Taipale H. Primary Nonadherence to Antipsychotic Treatment Among Persons with Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2022;48(3):655-663.
- 5 Rubio JM, Taipale H, Tanskanen A, Correll CU, Kane JM, Tiihonen J. Long-term Continuity of Antipsychotic Treatment for Schizophrenia: A Nationwide Study. *Schizophr Bull*. 2021;47(6):1611-1620.
- 6 Ostuzzi G, Bertolini F, Tedeschi F, et al. Oral and long-acting antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia-spectrum disorders: a network meta-analysis of 92 randomized trials including 22,645 participants. *World Psychiatry*. 2022;21(2):295-307.
- 7 Mustafa S, Bougie J, Miguez M, et al. Real-life assessment of aripiprazole monthly (Abilify Maintena) in schizophrenia: a Canadian naturalistic non-interventional prospective cohort study. *BMC Psychiatry*. 2019;19(1):114.
- 8 Schöttle D, Janetzky W, Lueddecke D, Beck E, Correll CU, Wiedemann K. Effectiveness of aripiprazole once-monthly in schizophrenia patients pretreated with oral aripiprazole: a 6-month, real-life non-interventional study [published correction appears in *BMC Psychiatry*. 2018 Dec 14;18(1):389]. *BMC Psychiatry*. 2018;18(1):365.
- 9 Schöttle D, Clerzys G, Janetzky W, et al. Real-world effectiveness of aripiprazole once-monthly REACT study: Pooled analysis of two noninterventional studies. *Eur Psychiatry*. 2022;65(1):e42.

Literatur auf Anfrage bei Lundbeck erhältlich