

Aripiprazol-Depot mit zweimonatiger Wirkdauer als neue Therapieoption für Patienten mit Schizophrenie

Bernhard T. Baune, Münster

Depotformulierungen von Antipsychotika können gegenüber oralen Formulierungen zahlreiche Vorteile aufweisen, wie eine verringerte Mortalität, weniger Rehospitalisierungen, verbesserte Persistenz und geringere Kosten für das Gesundheitssystem. Depots mit besonders langer Wirksamkeit können noch zusätzliche Vorteile mit sich bringen: einen verlängerten Zeitraum der klinischen Stabilität, nochmals verlängerte Persistenz sowie mehr Gesprächszeit für Themen abseits der Medikation.

Als neue Behandlungsoption mit besonders langer Wirksamkeit steht nun Aripiprazol als alle zwei Monate intramuskulär zu verabreichendes Depot (Aripiprazol-Depot 960 mg) zur Verfügung. In einer randomisierten kontrollierten Studie wurde nachgewiesen, dass unter Aripiprazol-Depot 960 mg vergleichbare Plasmaspiegel an Aripiprazol aufrecht erhalten werden wie unter dem bereits bekannten einmonatlichen

Aripiprazol-Depot 400 mg. Die mittlere Plasmakonzentration blieb dabei stets über der Wirksamkeitsschwelle von 95 ng/ml. Somit sind verfügbare Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Aripiprazol-Depot 400 mg auf die neue zweimonatliche Formulierung übertragbar.

Depots mit besonders langer Wirksamkeit können den Wünschen von Patienten entgegenkommen, die sich möglichst seltene Injektionen wünschen und durch die geringe Frequenz der Verabreichung ein Gefühl bekommen, sich auf dem Weg der Besserung zu befinden.

Zur Einstellung auf Aripiprazol-Depot 960 mg sind mehrere Optionen vorhanden, die Patienten und Behandelnden Flexibilität bieten.

Schlüsselwörter: Schizophrenie, Depot-Therapie, Aripiprazol, Aripiprazol-Depot 960 mg, Bridging-Studie

Psychopharmakotherapie 2024;31:87–95.



Aripiprazole LAI every two months as a new treatment option for patients with schizophrenia

Long-acting injectable (LAI) formulations of antipsychotics may show several advantages over oral formulations, such as reduced mortality, fewer rehospitalizations, improved persistence and lower costs for the healthcare system. LAIs with particularly longer lasting efficacy may exert additional advantages: a longer period of clinical stability, even longer persistence, and more time to address topics other than medication. Aripiprazole is now available as a new treatment option with particularly long-lasting efficacy as a 960 mg LAI to be administered intramuscularly every 2 months (Aripiprazole LAI 960 mg). In a randomized controlled trial, it was demonstrated that aripiprazole plasma levels were maintained at similar levels with Aripiprazole LAI 960 mg compared to the already known one-monthly Aripiprazole LAI 400 mg. The mean plasma concentration consistently remained above the efficacy threshold of 95 ng/ml. Thus, available data on the efficacy and safety of Aripiprazole LAI 400 mg are transferable to the new 2-monthly formulation.

Depots with particularly long-lasting efficacy may better meet the desire of those patients who prefer injections as infrequently as possible and who get a feeling of being on the road to recovery due to a lower frequency of administration.

There are several options for starting Aripiprazole LAI 960 mg, offering flexibility to patients and practitioners.

Key words: Schizophrenia, LAI treatment, aripiprazole, Aripiprazole LAI 960 mg, bridging study

Hintergrund

Patienten mit Schizophrenie können von einer Behandlung mit einer Depotformulierung eines Antipsychotikums profitieren. Hier entfällt die tägliche Medikamenteneinnahme, sodass die Tabletteneinnahme nicht vergessen werden kann und der Patient nicht täglich an seine Erkrankung erinnert wird. Als neue Therapieoption steht nun Aripiprazol als alle zwei Monate intramuskulär zu verabreichendes Depot in einer Dosis von 960 mg (Aripiprazol-Depot 960 mg) zur Verfügung.

Vorteile von Depotformulierungen

Depotformulierungen weisen zahlreiche Vorteile im Vergleich zu einer oralen Behandlung auf, die insbesondere in Real-World-Studien nachweisbar sind. Hierzu zählen eine Verringerung der Mortalität, weniger Rehospitalisierungen, Kosteneinsparungen und bessere Persistenz.

Prof. Dr. med. Bernhard T. Baune, Universitätsklinikum Münster, Klinik für Psychische Gesundheit, Albert-Schweitzer-Campus 1, 48149 Münster, E-Mail: bernhard.baune@uni-muenster.de

Verringerte Mortalität

Eine verringerte Mortalität unter Behandlung mit Depotformulierungen im Vergleich zu oraler Behandlung wurde in einer Kohortenstudie mit 29 823 schwedischen Patienten, die im Median 6,9 Jahre lang beobachtet wurden, festgestellt [29]. Hierbei wurden jeweils Antipsychotika erster und zweiter Generation zusammenfassend betrachtet und orale Formulierungen mit Depotformulierungen verglichen. Am niedrigsten war die Mortalität dabei unter Depotformulierungen von Antipsychotika zweiter Generation (Hazard-Ratio [HR] 0,38; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,3–0,47 gegenüber keiner Behandlung) [29].

Weniger Rehospitalisierungen

Rehospitalisierungen wurden in einer finnischen Kohorte von 8 719 Patienten, die erstmals wegen Schizophrenie behandelt wurden, untersucht. Hier ergab sich im Nachbeobachtungszeitraum von median 10,1 Jahren bei Behandlung mit Depotformulierungen zweiter Generation ein HR von 0,45 (95%-KI 0,39–0,52) für eine erneute Hospitalisierung [28]. Dem gegenüber stand ein HR von 0,57 (95%-KI 0,53–0,61) bei Behandlung mit oralen Antipsychotika zweiter Generation (jeweils im Vergleich zu keiner Behandlung) [28].

Kosteneinsparungen

Durch die verringerte Hospitalisierungsrate können Kostenersparnisse für das Gesundheitssystem entstehen. Diese wurden beispielsweise in einer Real-World-Studie für Aripiprazol einmal monatlich (Aripiprazol-Depot 400 mg) in Spanien gezeigt [25]: Betrachtet wurden zwei Real-World-Kohorten mit

je 1017 durch Propensity Score gematchten Patienten, wobei die Patienten von Kohorte 1 mit Aripiprazol-Depot 400 mg behandelt wurden, die Patienten in Kohorte 2 mit oralen Antipsychotika zweiter Generation. Unter Aripiprazol-Depot 400 mg ergab sich eine um 40 % geringere Hospitalisierungswahrscheinlichkeit (HR 0,60; 95%-KI 0,49–0,74) sowie eine kürzere Hospitalisierungsdauer (6 vs. 11 Tage, $p < 0,001$), was zu einer Kosteneinsparung für die Gesellschaft von 1 700 Euro pro Patient und Jahr führte [25].

Auch in einer deutschen Real-World-Studie führte die Umstellung von einem oralen antipsychotischen Medikament auf Aripiprazol-Depot zu einer Senkung der Hospitalisierungsraten (55,1 % vs. 14,0 %), der Verweildauer (43,5 Tage vs. 34,8 Tage) und des Anteils von Patienten mit mehrfachen Krankenhausaufenthalten (13,6 % vs. 3,8 %) [30]. Daraus wurden Kostenersparnisse zwischen 1 700 und 5 000 Euro pro Patient für einen Zeitraum von sechs Monaten berechnet [30].

Bessere Persistenz

Die Persistenz einer Depotbehandlung wurde bei 833 Patienten aus Finnland untersucht, die während ihrer Behandlungsgeschichte sowohl orale als auch Depot-Antipsychotika erhalten hatten. Es wurde festgestellt, dass die Wahrscheinlichkeit eines Behandlungsabbruchs unter Depotformulierungen niedriger war (adjustiertes HR 0,33; 95%-KI 0,27–0,41) [23].

In einer italienischen retrospektiven Kohortenstudie waren von 161 Patienten, die mit Aripiprazol-Depot 400 mg behandelt wurden, nach vier Jahren noch 112 (69,6 %) in Behandlung [8].



Abb. 1. Vorteile antipsychotischer Depotformulierungen für einmonatliche Depots und länger wirksame Depots

Depot-Antipsychotika mit besonders langer Wirkdauer

Als Depot-Antipsychotika mit besonders langer Wirkdauer stehen Aripiprazol-Depot 960 mg als neue Behandlungsoption sowie Paliperidon-Palmitat 3-monatlich (PP3M) und 6-monatlich (PP6M) zur Verfügung. Durch ihr längeres Dosierungsintervall im Vergleich zu Ein-Monats-Präparaten bieten diese Formulierungen als zusätzliche Vorteile einen verlängerten Zeitraum der Stabilität, eine nochmals verlängerte Persistenz sowie mehr Zeit für Behandelnde und Patienten, um Themen abseits der Medikation zu diskutieren (Abb. 1).

Verlängerter Zeitraum der Stabilität

Der Zeitraum der klinischen Stabilität ist durch die gesicherte Medikamentenexposition weiter verlängert [5, 17]. Hierdurch können Rückfälle und Krankenhausaufenthalte noch weiter minimiert werden. Versäumt der Patient eine Injektion, so verbleibt trotzdem ein Zeitfenster mit relativer niedriger Rezidivwahrscheinlichkeit, in welchem aufgrund der langen Halbwertszeit nach wie vor eine gewissen Medikamentenexposition gegeben ist. Dieses Zeitfenster kann genutzt werden, um den Patienten zur Wiederaufnahme einer Behandlung zu bewegen.

Nochmals verlängerte Persistenz

Die Persistenz wurde in einer Kohortenstudie mit 25 361 Patienten aus Frankreich, Deutschland und Belgien untersucht. In dieser Studie wurden unter Behandlung mit Paliperidon-Palmitat einmal monatlich (PP1M) innerhalb eines Jahres Behandlungsabbrüche bei 37,1 % der Patienten verzeichnet [4]. Bei Behandlung mit PP3M brachen nur 19,2 % der Patienten die Behandlung ab [4].

Mehr Zeit, um Themen abseits der Medikation zu diskutieren
Längere Injektionsintervalle könnten Ärzten und Patienten mehr Zeit geben, um Themen zu diskutieren, die nicht mit der Medikation zusammenhängen. Eine Befragung von 224 Patienten und deren behandelnden Ärzten (n=29) nach Umstellung von PP1M auf PP3M ergab, dass 52,7 % der Ärzte und 33,8 % der Patienten angaben, es werde bei der Behandlung vermehrt über Themen gesprochen, die nichts mit der Medikation zu tun haben [21]. Die Befragten gaben außerdem an, dass die Häufigkeit der Arztbesuche durch die Umstellung nicht abgenommen habe [21].

Bridging-Studie: Hintergrund

Die neue Behandlungsoption Aripiprazol-Depot 960 mg wurde mithilfe einer Bridging-Studie zugelassen. Eine pharmakokinetische Bridging-Studie nutzt bekannte pharmakokinetische Daten eines bereits zugelassenen Medikaments bzw. einer zugelassenen Formulierung (in diesem Fall Aripiprazol-Depot 400 mg). Ziel der Bridging-Studie zu Aripiprazol-Depot 960 mg war es, die Vergleichbarkeit der Plasmakonzentrationen beider Formulierungen sowie die Sicherheit und Verträglichkeit von Aripiprazol-Depot 960 mg zu zeigen (primäre Endpunkte) [10]. Sekundärer Endpunkt war die Wirksamkeit [10].

In einer Bridging-Studie findet ein Vergleich der Pharmakokinetik des bereits zugelassenen Medikaments mit der neuen Formulierung statt („Exposure matching“). Ist die Exposition des Patienten mit dem Wirkstoff vergleichbar, so kann angenommen werden, dass auch Wirksamkeit und Sicherheit vergleichbar sein werden [6, 9]. In diesem Fall ist es nicht nötig, neue Studien der Phasen II und III mit hunderten bis tausenden Teilnehmern durchzuführen, um die Wirksamkeit und Sicherheit der neuen Formulierung zu belegen. Stattdessen können

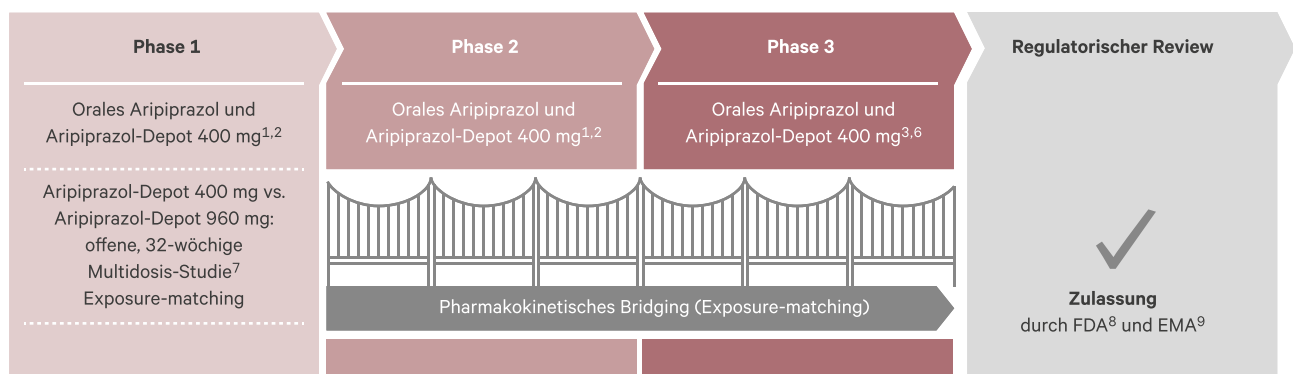


Abb. 2. Prinzip der Bridging-Studie zu Aripiprazol-Depot 960 mg: Die klinischen Phasen II und III wurden durch die Studie überbrückt. Daten zu Aripiprazol-Depot 400 mg konnten für die Zulassung von Aripiprazol-Depot 960 mg genutzt werden. Zulassung durch die FDA zur Behandlung von Schizophrenie oder Bipolar-I-Störung; Zulassung durch die EMA nur für die Behandlung von Schizophrenie. Referenzen: 1. Mallikaarjun et al. J Clin Pharmacol 2004;44(2):179–87; 2. Mallikaarjun et al. Schizophr Res 2013;150(1):281–8; 3. Kasper et al. Int J Neuropsychopharmacol 2003;6:325–37; 4. Pigott et al. J Clin Psychiatry 2003;64:1048–56; 5. Fleischhacker et al. Br J Psychiatry 2014;205(2):135–44; 6. Kane et al. J Clin Psychiatry 2012;73(5):617–24; 7. Harlin et al. CNS Drugs 2023;27(4):337–50; 8. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/217006s000lbl.pdf (Zugriff am 15.04.2024); 9. https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/abilify-maintena-epar-product-information_de.pdf (Zugriff am 15.04.2024).

vorhandene Daten aus Phase-II- und Phase-III-Studien für die bereits zugelassene Formulierung (Aripiprazol-Depot 400 mg) auf die neue Formulierung (Aripiprazol-Depot 960 mg) übertragen werden. Die Phasen II und III werden damit überbrückt, daher der Name „Bridging-Studie“ (Abb. 2).

Eine Bridging-Studie durchführen zu können, bietet zahlreiche Vorteile: Es vergeht weniger Zeit bis zur Zulassung, sodass Patienten früher von neuen Behandlungsoptionen profitieren können [12, 24, 31]. Die Entwicklungskosten sind deutlich geringer [18]. Es muss weniger Aufwand betrieben werden, um behördlichen Anforderungen gerecht zu werden [13]. Außerdem wird die (potenzielle) Belastung von Patienten minimiert. Beispielsweise bestand bei dem Entwicklungsprogramm von Aripiprazol-Depot 960 mg weniger Risiko für Rückfälle im Vergleich mit klassischen klinischen Studien, in denen die Anzahl bevorstehender Rückfälle unter einem Antipsychotikum gegenüber Placebo verglichen wird [15].

Bridging-Studie zur Zulassung von Aripiprazol-Depot 960 mg Studiendesign

Die Bridging-Studie für die Zulassung von Aripiprazol-Depot 960 mg war eine randomisierte kontrollierte Studie, in der ein Vergleich mit Aripiprazol-Depot 400 mg durchgeführt wurde [5, 10]. Eingeschlossen wurden Patienten mit Schizophrenie (n=185) oder Bipolar-I-Störung (n=81) [10] (Aripiprazol-Depot 960 mg wurde nur von der FDA für die Behandlung der Bipolar-I-Störung zugelassen; die europäische Zulassung bezieht sich nur auf Schizophrenie). Die Patienten wurden im

Verhältnis 1:1 auf Aripiprazol-Depot 960 mg oder Aripiprazol-Depot 400 mg randomisiert; dabei wurde für einen Teil der Patienten eine häufige Blutprobenentnahme zur Erhebung pharmakokinetischer Daten festgelegt, für die übrigen Patienten eine seltene Probenentnahme. Dies war ein Stratifizierungsfaktor bei der Randomisierung; ein weiterer Stratifizierungsfaktor war die Art der Erkrankung (Schizophrenie oder Bipolar-I-Störung). Anschließend wurden die Patienten über 32 Wochen behandelt (Abb. 3) [10]. 92 Patienten mit Schizophrenie erhielten Aripiprazol-Depot 960 mg, 93 Patienten mit Schizophrenie erhielten Aripiprazol-Depot 400 mg [10].

Ziel der Studie war die Darstellung der Vergleichbarkeit der Plasmakonzentrationen von Aripiprazol bei Anwendung von Aripiprazol-Depot 400 mg oder Aripiprazol-Depot 960 mg im Steady State. Dafür wurde die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (Area under the curve, AUC) in den Monaten 7 und 8 nach Behandlungsbeginn verglichen. Primäre Endpunkte waren Sicherheit und Verträglichkeit sowie Plasmakonzentrationen. Sekundäre Endpunkte betrafen die Wirksamkeit der Formulierungen.

Ergebnisse

Die Sicherheit von Aripiprazol-Depot 960 mg war vergleichbar mit derjenigen von Aripiprazol-Depot 400 mg, mit der Ausnahme, dass unter Aripiprazol-Depot 960 mg häufiger Schmerzen an der Injektionsstelle verzeichnet wurden [5]. Die Plasmakonzentrationen von Aripiprazol waren unter beiden Formulierungen vergleichbar und blieben stets oberhalb der Wirksamkeitsschwelle von 95 ng/ml (Abb. 4) [10]. Bei einer



Abb. 3. Studiendesign der Zulassungsstudie von Aripiprazol-Depot 960 mg.

^a Patienten, die auf Aripiprazol-Depot 960 mg randomisiert wurden, erhielten zusammen mit der ersten Dosis des Studienmedikaments noch überlappend eine orale antipsychotische Behandlung, um die Behandlungskontinuität sicherzustellen. Patienten, die bereits mit Aripiprazol-Depot 400 mg stabilisiert waren, erhielten keine überlappende orale antipsychotische Behandlung; sie konnten allerdings nicht für eine häufige Blutprobenentnahme eingeschrieben werden.

^b Blutproben für pharmakokinetische Analysen wurden entweder häufig (n = 84) oder selten (n = 182) entnommen.

Übersicht Aripiprazol-Depot mit zweimonatiger Wirkdauer

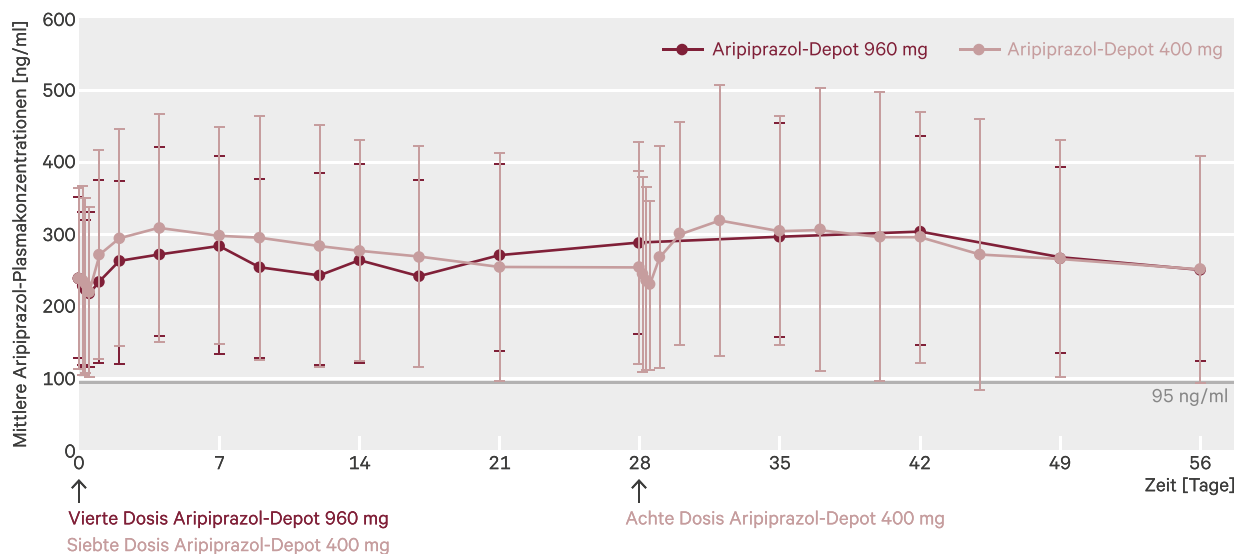


Abb. 4. Mittlere Aripiprazol-Plasmakonzentrationen (mit Standardabweichungen) nach der vierten Dosis Aripiprazol-Depot 960 mg bzw. der siebten und achten Dosis Aripiprazol-Depot 400 mg (mod. nach [10])

Gezeigte Daten für Aripiprazol-Depot 960 mg stammen von 102 Patienten, die eine vierte Dosis erhielten (davon 67 mit seltener Probenentnahme und 35 mit häufiger Probenentnahme). Gezeigte Daten für Aripiprazol-Depot 400 mg stammen von 93 Patienten, die eine siebte Dosis erhielten (davon 60 mit seltener Probenentnahme und 33 mit häufiger Probenentnahme) bzw. 91 Patienten, die eine achte Dosis erhielten (davon 58 mit seltener Probenentnahme und 33 mit häufiger Probenentnahme). Die graue waagerechte Linie markiert die untere Grenze für die Wirksamkeit. Diese liegt nach Wang et al. [32] bei 95 ng/ml.

Tab. 1. Pharmakologische Daten aus der Bridging-Studie zu Aripiprazol-Depot 960 mg im Vergleich zu Aripiprazol-Depot 400 mg aus [10].

Parameter	Aripiprazol-Depot 960 mg, vierte Dosis (Monat 7+8) (n = 96)	Aripiprazol-Depot 400 mg, siebte Dosis (Monat 7) (n = 88)	Aripiprazol-Depot 400 mg, achte Dosis (Monat 8) (n = 82)
C ₅₆ [ng/ml]	250 (128)	–	–
C ₂₈ [ng/ml]	–	255 (137)	257 (162)
	(n = 34)	(n = 33)	(n = 32)
AUC _{0–56} [Tag × ng/ml]	14 700 (7460)	–	–
AUC _{0–28} [Tag × ng/ml]	7190 (3470)	7760 (4300)	7840 (5170)
AUC _{29–56} [Tag × ng/ml]	7500 (4200)	–	–
C _{max} [ng/ml]	342 (157)	339 (168)	344 (212)
t _{max} , Median (Spanne) [Tage]	28,0 (0,93–49,0)	6,97 (1,05–28,0)	4,07 (0–28,0)
PTF %	63,4 (25,1)	–	48,3 (19,0)

Daten geben Mittelwerte (Standardabweichungen) an, außer bei anderen Angaben. C₅₆ und C₂₈ (Konzentrationen am letzten Tag des jeweiligen Injektionsintervalls) basieren auf Daten von Patienten mit seltener oder häufiger Probennahme; alle anderen Werte basieren nur auf Daten von Patienten mit häufiger Probennahme.

AUC: Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve; AUC_{0–28}: AUC von Tag 0 bis Tag 28 nach der Injektion; C₂₈: Aripiprazol-Plasmakonzentration 28 Tage nach Injektion; C_{max}: maximale Plasmakonzentration; PTF %: Prozentuale Fluktuation zwischen Spitzen- und Talspiegel; t_{max}: Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration

Plasmakonzentration von Aripiprazol oberhalb von 95 ng/ml ist die Wahrscheinlichkeit eines Rückfalls 4,41-mal niedriger als bei einer geringeren Plasmakonzentration [32]. Pharmakologische Daten aus der Studie sind in **Tabelle 1** zusammengefasst.

Zur Analyse der Wirksamkeit wurden die Skalen Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), Clinical Global Impression – Severity (CGI-S) sowie die Subjective Well-being under Neu-

roleptics – Short version (SWN-S) genutzt. Auf allen drei Skalen waren während der Studie nur minimale Veränderungen zu verzeichnen, die Patienten blieben klinisch stabil [5]. Auch die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen waren minimal [5].

Zusammengefasst zeigt die Studie, dass das pharmakokinetische Profil von Aripiprazol-Depot 960 mg mit demjenigen von Aripiprazol-Depot 400 mg vergleichbar ist. Die mittleren

Plasmakonzentrationen blieben mit beiden Formulierungen oberhalb der Wirksamkeitsschwelle von 95 ng/ml. Die Daten zu Sicherheit und Wirksamkeit waren vergleichbar.

Aripiprazol-Depot:

Daten aus dem Behandlungsalltag

Aufgrund der Ergebnisse der Bridging-Studie ist zu erwarten, dass vorliegende klinische Wirksamkeitsdaten von Aripiprazol-Depot 400 mg auf Aripiprazol-Depot 960 mg übertragbar sind. Zu Aripiprazol-Depot 400 mg sind Daten aus dem Behandlungsalltag in Form der REACT-Studie verfügbar [19, 26]. Hierfür wurden Daten aus zwei nichtinterventionellen Studien aus Deutschland und Kanada von insgesamt 409 Patienten gepoolt ausgewertet. Innerhalb von sechs Monaten wurde eine Verbesserung der Symptome auf der Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) von im Mittel 48,1 (SD [Standardabweichung] 15,6) Punkten bei Baseline auf 36,5 (SD 13,7) Punkte gefunden ($p < 0,001$), obwohl viele Patienten bereits vorbehandelt waren [26]. Eine Response, definiert als mindestens 30%ige Verbesserung gegenüber dem Baseline-Wert, wurde bei 54,4 % der Patienten erreicht [26]. Eine Remission nach modifizierten Kriterien nach Andreasen et al. [1] erreichten 45,2 % der Patienten. Dabei durften Kernsymptome der Schizophrenie an zwei Beobachtungszeitpunkten im Abstand von drei Monaten höchstens mild ausgeprägt sein [26] – die ursprüngliche Definition von Andreasen et al. sieht einen Zeitraum von sechs Monaten vor [1]. Die Funktionalität der Patienten, gemessen mit der GAF (Global assessment of functioning)-Skala, war insgesamt verbessert, wobei 51,5 % der Patienten eine Verbesserung um mindestens 10 Punkte erreichten [19]. Eine symptomatische Remission und adäquate Funktionalität sind Voraussetzungen für das Erreichen einer Recovery, die zwar für Patienten mit Schizophrenie schwer zu erreichen ist [11], aber dennoch das langfristige Behandlungsziel sein sollte.

Das Wohlbefinden von Patienten mit Schizophrenie wurde in der deutschen nichtinterventionellen Studie untersucht, die auch Teil von REACT war [27]. 242 Patienten mit Schizophrenie wurden mithilfe des WHO-5-Fragebogens zu ihrem Wohlbefinden befragt. Zu Beginn der Studie wurde ein Durchschnittswert von 10,6 (SD 5,6) angegeben, was einem eingeschränkten Wohlbefinden entspricht [27]. Nach sechs Monaten Behandlung mit Aripiprazol-Depot 400 mg war der Wert verbessert auf 15,4 (SD 5,5) und damit vergleichbar mit der gesunden Normalbevölkerung in Deutschland [27].

Werden vergleichbare Behandlungserfolge erreicht, könnten diese in Zukunft durch die noch längere Wirkdauer von Aripiprazol-Depot 960 mg weiter abgesichert werden.

Patientenwünsche hinsichtlich der Injektionsfrequenz

Depot-Antipsychotika mit besonders langen Injektionsintervallen spielen auch bei den Wünschen der Patienten eine Rolle. In einer Befragung von 1402 Patienten wurden diese nach ihrer Präferenz befragt, wenn als Behandlungsoptionen eine orale Behandlung, eine monatliche Injektion eines Depots oder eine Depot-Injektion alle drei Monate zur Verfügung ständen [3]. Es gaben 50 % der Patienten an, eine Injektion alle drei Monate zu bevorzugen, 38 % favorisierten eine monatliche Injektion, 3 % eine orale Behandlung, und 9 % gaben keine Präferenz an [3]. Als Gründe für den Vorzug von Dreimonats-Depots gaben die Patienten weniger Injektionen, weniger Schmerzen, weniger Arztbesuche, und weniger Aufwand für Anfahrten an [3].

Loomer und Kollegen befragten in Telefoninterviews 13 Patienten mit Schizophrenie, die seit mindestens drei Monaten mit einem einmonatlichen Depot behandelt wurden, nach ihren Präferenzen bezüglich einer Depotmedikation [16]. Außerdem wurden acht Bezugspersonen von Schizophreniepatienten mit Depot-Erfahrung und zehn Psychiater, die Depots verschreiben, befragt. Für Patienten und Bezugspersonen war es sehr wichtig, bei einem Wechsel des Produkts denselben Wirkstoff weiterhin erhalten zu können. Die Wirksamkeit in Form von anhaltender Stabilität bei geringerer Injektionsfrequenz spielte für sie eine zentrale Rolle. Die befragten Psychiater gaben die Einschätzung, dass Depots mit verringerter Injektionsfrequenz zu einer gesteigerten Akzeptanz bei Patienten führen könnten. Sie sahen außerdem das Potenzial, dass Stress reduziert wird, der von der Sorge, die Medikation zu vergessen, herrühren könnte. Den größten Vorteil eines Depots mit geringer Injektionsfrequenz sahen sie für junge Patienten oder solche mit erster Episode [16].

Patienten geben in Befragungen häufig an, ein „möglichst normales Leben führen“ zu wollen [21, 22], was durch die seltene Gabe bei gesicherter Wirksamkeit ermöglicht wird. In einer qualitativen Studie wurden 24 Schizophreniepatienten aus Skandinavien zu ihren Erfahrungen mit dem alle drei Monate verabreichten Depot-Antipsychotikum Paliperidon-Palmitat (PP3M) befragt [22]. Die befragten Patienten nahmen es als starkes und plausibles Argument wahr, ein Medikament erhalten zu können, mit dem sie bereits vertraut waren, nun aber mit verlängerten Injektionsintervallen. Viele der Teilnehmer gaben an, weniger häufige Injektionen zu bevorzugen, da dadurch der Aufwand für die Verabreichung und die Organisation der Injektionen geringer sei [22]. Darüber hinaus gaben einige an, dass sie durch die geringere Injektionsfrequenz das Gefühl hatten, „weniger Medizin“ zu erhalten und somit weniger krank und auf dem Weg der Besserung zu sein [22]. Auch gab die lange Wirkdauer den Patienten Sicherheit und nahm ihnen die Sorgen vor einem Rückfall. Sie gaben an, dass sie der Erkrankung weniger Aufmerksamkeit schenken mussten [22].

Übersicht Aripiprazol-Depot mit zweimonatiger Wirkdauer

Es bietet sich an, diese aus der Patientenperspektive potenziell wichtigen Vorteile aufzugreifen und in die eigene Kommunikation dem Patienten gegenüber einfließen zu lassen. Wie wichtig eine adäquate, patientenzentrierte Kommunikation bei der Besprechung von Depot-Antipsychotika als Behandlungsoption ist, wurde in der Investigator-initiierten Studie PRELAPSE gezeigt: Hier erhielt das Klinikpersonal eine Schulung zur patientenzentrierten Kommunikation. Von den Patienten mit Schizophrenie in der frühen Phase, die vom so geschulten Personal behandelt wurden, zeigten sich 91 % bereit, eine Behandlung mit einem Depot-Antipsychotikum (in diesem Fall Aripiprazol-Depot 400 mg) auszuprobieren [14]. Insgesamt betrachtet sind bisher in der Literatur Vorteile von Antipsychotika mit besonders langer Wirkdauer für PP3M belegt. Es ist zu erwarten, dass diese Vorteile äquivalent auch für Aripiprazol-Depot 960 mg zutreffen werden [2].

Anwendung von Aripiprazol-Depot 960 mg

Aripiprazol-Depot 960 mg ist für die zweimonatliche Injektion konzipiert. Die verlängerte Wirkstoff-Freisetzung beruht auf der erhöhten Stabilität von Aripiprazol sowie der Formulierung in einer thixotropen Trägersubstanz, deren Viskosität im Ruhezustand hoch ist und durch Druck sinkt. Durch Schütteln wird der Inhalt der Spritze dünnflüssig und kann injiziert werden; anschließend diffundiert Aripiprazol von der Trägersubstanz. Diese Eigenschaften sind möglich durch den Einsatz von Macrogol 400 als Hilfsstoff. Macrogole mit niedrigem Molekulargewicht werden u. a. zur Einstellung der Viskosität und als Emulsionsstabilisatoren eingesetzt.

Einstellung auf Aripiprazol-Depot 960 mg

Soll ein Patient auf Aripiprazol-Depot 960 mg eingestellt werden, so gibt es dafür verschiedene Möglichkeiten, die in Abbil-

dung 5 skizziert sind [7]. Zusammengefasst sind für Patienten mit oder ohne Vorbehandlung mit Aripiprazol-Depot 400 mg verschiedene Optionen verfügbar (eine vollständige und aktuelle Darstellung ist jeweils in der aktuellen Fachinformation zu finden, siehe https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/abilify-maintena-epar-product-information_de.pdf).

Einstellung bei Vorbehandlung mit Aripiprazol-Depot 400 mg

Wird ein Patient bereits mit Aripiprazol-Depot 400 mg behandelt, und soll auf Aripiprazol-Depot 960 mg umgestellt werden, so sollte laut Fachinformation frühestens 26 Tage nach der letzten Injektion von Aripiprazol-Depot 400 mg eine erste Injektion mit Aripiprazol-Depot 960 mg in den glutealen Muskel erfolgen (Abb. 5) [7]. Aripiprazol-Depot 960 mg sollte dann einmal alle zwei Monate (alle 56 Tage) verabreicht werden.

Einstellung ohne Vorbehandlung mit Aripiprazol-Depot 400 mg

Für Patienten, die bisher noch nicht mit Aripiprazol-Depot 400 mg behandelt wurden, gibt es zwei Möglichkeiten der Einstellung auf Aripiprazol-Depot 960 mg, wenn der Patient stabil auf orales Aripiprazol eingestellt ist oder die Verträglichkeit getestet wurde (siehe https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/abilify-maintena-epar-product-information_de.pdf) [7].

Die erste Möglichkeit ist der Start mit einer Injektion: An Tag 1 sollte eine Injektion von Aripiprazol-Depot 960 mg in den glutealen Muskel verabreicht werden und der Patient sollte begleitend weiterhin 10 bis 20 mg orales Aripiprazol pro Tag an 14 aufeinander folgenden Tagen erhalten (Abb. 5). So werden therapeutische Plasmaspiegel an Aripiprazol während des Beginns der Therapie aufrechterhalten.

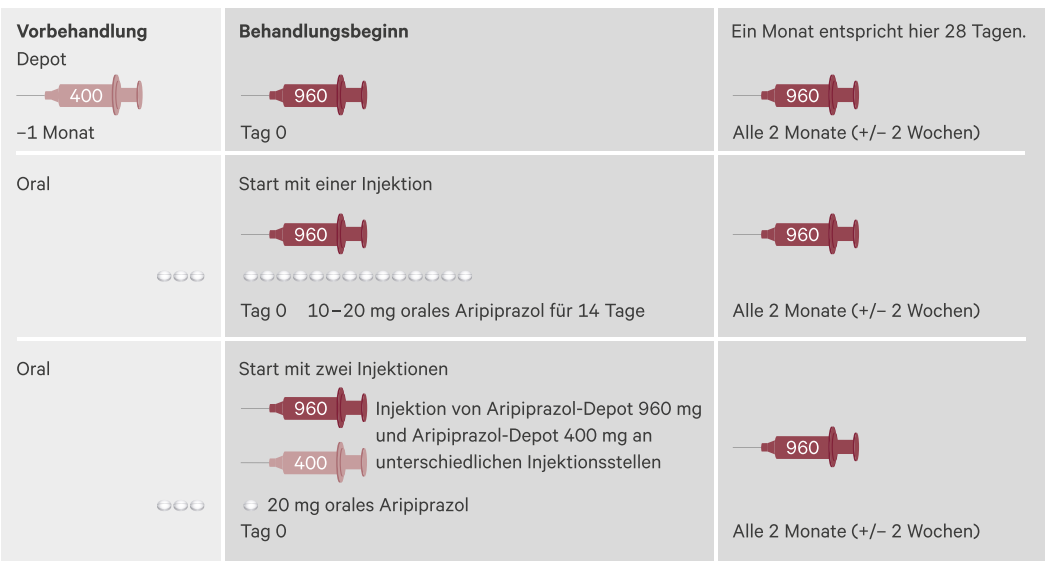


Abb. 5. Überblick über Behandlungsschemata, mittels derer ein Patient auf Aripiprazol-Depot 960 mg eingestellt werden kann. Die vollständige und aktuelle Information ist jeweils in der aktuellen Fachinformation zu finden.

Die zweite Möglichkeit ist ein Start mit zwei Injektionen: An Tag 1 sollte eine Injektion von Aripiprazol-Depot 960 mg in einen glutealen Muskel und eine Injektion von Aripiprazol-Depot 400 mg in einen anderen Muskel verabreicht werden. Zusätzlich sollte eine einzelne orale Dosis von 20 mg Aripiprazol verabreicht werden (Abb. 5).

Ist der Patient eingestellt, sollte alle 56 Tage plus/minus zwei Wochen eine erneute Injektion von Aripiprazol-Depot 960 mg erfolgen.

Vorgehen bei versäumten Dosen von Aripiprazol-Depot 960 mg

Wenn eine Dosis versäumt wurde, so hängt das weitere Vorgehen vom Zeitraumen ab [7].

Wenn seit der letzten Injektion mehr als acht Wochen und weniger als 14 Wochen vergangen sind, sollte die nächste Dosis von Aripiprazol-Depot 960 mg so bald wie möglich gluteal verabreicht werden. Danach sollte die Behandlung mit Aripiprazol-Depot 960 mg wieder alle zwei Monate fortgesetzt werden.

Wenn hingegen seit der letzten Injektion mehr als 14 Wochen vergangen sind, sollte die nächste Dosis Aripiprazol-Depot 960 mg zusätzlich unterstützt werden, entweder mit oralem Aripiprazol für 14 Tage oder mit einer zusätzlichen Injektion von Aripiprazol-Depot 400 mg an einer anderen Injektionsstelle zusammen mit einer 20-mg-Dosis an oralem Aripiprazol.

Danach sollten die Injektionen von Aripiprazol-Depot 960 mg wieder alle 56 Tage plus/minus zwei Wochen stattfinden [7]. Dieses Vorgehen wird gestützt durch Simulationen, die mit einem populations-pharmakokinetischen Modell durchgeführt wurden [33].

Diskussion

Aripiprazol-Depot 960 mg bietet eine neue Behandlungsoption für Patienten mit Schizophrenie.

Zunächst erscheint es nicht intuitiv, dass die Wirkstoffmenge nicht 800 mg beträgt, sondern 960 mg. Die eingesetzte Menge rührt daher, dass sich der Zeitraum der Eliminierung von Aripiprazol über die vollen zwei Monate erstreckt und auch zum Ende dieses Zeitraums der Wirkstoffspiegel noch im therapeutischen Bereich liegen muss. Sollte sich ein Patient Sorgen, durch den Einsatz von Aripiprazol-Depot 960 mg einer größeren Wirkstoffmenge ausgesetzt zu sein, so kann ein Vergleich mit der oralen Dosis herangezogen werden: 56 Tage Behandlung mit 20 mg oralem Aripiprazol entsprechen einer kumulierten Wirkstoffmenge von 1120 mg.

Es könnten außerdem Bedenken aufkommen, dass bei Auftreten von Nebenwirkungen und Absetzen von Aripiprazol-Depot 960 mg sehr viel Zeit vergeht, bis der Wirkstoff gänzlich eliminiert ist. Insgesamt ist nicht zu erwarten, dass unter Aripiprazol-Depot 960 mg andere oder intensivere Nebenwir-

kungen auftreten als unter anderen Formulierungen von Aripiprazol. Aripiprazol-Depot 960 mg kommt deshalb vor allem für Patienten in Betracht, die bereits mit Aripiprazol behandelt wurden und für die die individuelle Wirksamkeit und Verträglichkeit gut bekannt sind.

Von Ostuzzi und Kollegen wurde angemerkt, dass eine Verlängerung des Injektionsintervalls dazu führen könnte, dass der Patient weniger Kontakt zum Arzt hat [20]. Dies hätte wiederum möglicherweise negative Auswirkungen auf die Behandlungsalianz, und es könnte zu symptomatischen Verschlechterungen oder Unverträglichkeiten kommen, die dem behandelnden Arzt entgehen [20]. Diese Befürchtungen können durch die Real-World-Daten von Pungor und Kollegen zerstreut werden, die festgestellt haben, dass die Frequenz der Arztbesuche auch nach Einführung eines länger wirksamen Depots konstant blieb [21]. Natürlich ist es auch Aufgabe des Arztes, mit Unterstützung des Behandlungsteams darauf zu achten, dass die Zahl der Visiten nicht zurückgeht. Gelingt dies, so entkoppeln sich dadurch Therapie und Injektionstermine, und es ergeben sich neue Freiheiten für Arzt und Patient, neue Themen zu bearbeiten und nichtpharmakologische Therapien verstärkt zu verfolgen.

Chancen bieten sich für allem für Patienten, die sich seltenere Injektionen wünschen und die von der Möglichkeit dadurch gewonnener neuer Freiheiten profitieren können. Ihre Behandlungszufriedenheit kann steigen und die therapeutische Allianz dadurch gefestigt werden.

Fazit und Ausblick

Depots haben zahlreiche und beträchtliche Vorteile gegenüber oraler Medikation (verringerte Mortalität, weniger Hospitalisierungen, Kosteneinsparungen, verbesserte Persistenz). Depots mit sehr langer Wirkdauer weisen darüber hinaus noch zusätzliche Vorteile auf (verlängerter Zeitraum der Stabilität, nochmals verlängerte Persistenz, mehr Zeit für Themen abseits der Medikation), was diese zu einer attraktiven Behandlungsoption macht. Auch von Patientenseite ist teilweise der Wunsch nach möglichst seltenen Injektionen vorhanden. Für Behandler eröffnet sich die Möglichkeit, mehr Zeit für Themen abseits der Medikation aufzuwenden und nichtmedikamentöse Behandlungen verstärkt anzuwenden. Für Patienten, zu denen das Wirkprofil von Aripiprazol gut passt, liegt nun mit Aripiprazol-Depot 960 mg eine alle zwei Monate zu injizierende Formulierung vor.

Interessenkonflikterklärung

BTB hat Vortragshonorare von AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Janssen, LivaNova, Lundbeck, Novartis, Otsuka, Pfizer, Servier, Wyeth, Biogen, Angelini, Boehringer-Ingelheim, und Sumitomo Pharma erhalten. Ich danke Philipp Bauknecht (co.medical, Berlin) für die Unterstützung bei der Manuskripterstellung, gesponsert durch die Lundbeck GmbH und Otsuka Pharma GmbH.

Literatur

- Andreasen NC, Carpenter WT Jr, Kane JM, Lasser RA, et al. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry* 2005;162:441–9.
- Baune BT. Aripiprazole 2-month ready-to-use 960 mg (Ari 2MRTU): review of its possible role in schizophrenia therapy. *Curr Med Res Opin* 2024;40:87–96.
- Blackwood C, Sanga P, Nuamah I, Keenan A, et al. Patients' preference for long-acting injectable versus oral antipsychotics in schizophrenia: results from the Patient-Reported Medication Preference Questionnaire. *Patient Prefer Adherence* 2020;14:1093–102.
- Cai R, Decuyper F, Chevalier P, Deseilles M, et al. Assessment of risk factors of treatment discontinuation among patients on paliperidone palmitate and risperidone microspheres in France, Germany and Belgium. *BMC Psychiatry* 2022;22:382.
- Citrome L, Such P, Yildirim M, Madera-McDonough J, et al. Safety and efficacy of aripiprazole 2-month ready-to-use 960 mg: secondary analysis of outcomes in adult patients with schizophrenia in a randomized, open-label, parallel-arm, pivotal study. *J Clin Psychiatry* 2023;84.
- European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products, including depot preparations in the treatment of schizophrenia. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-including-depot-preparations-treatment-schizophrenia-revision-1_en.pdf (Zugriff am 15. März 2024).
- Fachinformation. Abilify Maintena®, aktueller Stand.
- Fagiolini A, Aguglia E, Ballerini A, Callista G, et al. Treatment persistence with aripiprazole once monthly: a 4-year follow-up. *Ann Gen Psychiatry* 2022;21:39.
- Food and Drug Administration. Guidance for industry providing clinical evidence of effectiveness for human drug and biological products. <https://www.fda.gov/media/71655/download> (Zugriff am 15. März 2024).
- Harlin M, Yildirim M, Such P, Madera-McDonough J, et al. A randomized, open-label, multiple-dose, parallel-arm, pivotal study to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of aripiprazole 2-month long-acting injectable in adults with schizophrenia or bipolar I disorder. *CNS Drugs* 2023;37:337–50.
- Jääskeläinen E, Juola P, Hirvonen N, McGrath JJ, et al. A systematic review and meta-analysis of recovery in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2013;39:1296–306.
- Jamois C, Gibiansky E, Gibiansky I, Chavanne C, et al. Quantitative clinical pharmacology supports the bridging from i. v. dosing and approval of s. c. rituximab in b-cell hematological malignancies. *Clin Pharmacol Ther* 2021;110:1261–72.
- Ji P, Nikolov N, Seymour S, Glaser R, et al. A novel pharmacokinetic bridging strategy to support a change in the route of administration for biologics. *J Pharm Sci* 2019;108:2490–9.
- Kane JM, Schooler NR, Marcy P, Achtyes ED, et al. Patients with early-phase schizophrenia will accept treatment with sustained-release medication (long-acting injectable antipsychotics): results from the recruitment phase of the PRELAPSE trial. *J Clin Psychiatry* 2019;80:18m12546.
- Lawrence RE, Appelbaum PS, Lieberman JA. Are placebo-controlled, relapse prevention trials in schizophrenia research still necessary or ethical? *JAMA Psychiatry* 2019;76:673–4.
- Loomer S, Yildirim M, Madera-McDonough J, Micheelsen A, et al. Understanding patient, caregiver, and prescriber preferences for an antipsychotic regimen administered once every 2 months for schizophrenia: a qualitative single-person interview study conducted in Europe and the USA. *SIRS 2024 Annual Congress*. Florence, Italy. 2024.
- Mathews M, Gopal S, Singh A, Nuamah I, et al. Comparison of relapse prevention with 3 different paliperidone formulations in patients with schizophrenia continuing versus discontinuing active antipsychotic treatment: a post-hoc analysis of 3 similarly designed randomized studies. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2020;16:1533–42.
- Nedelman JR, Rubin DB, Sheiner LB. Diagnostics for confounding in PK/PD models for oxcarbazepine. *Stat Med* 2007;26:290–308.
- Oluboka O, Clerzius G, Janetzky W, Schöttle D, et al. Improvement of functioning in patients with schizophrenia: real-world effectiveness of aripiprazole once-monthly (REACT study). *BMC Psychiatry* 2023;23:383.
- Ostuzzi G, Papola D, Gastaldon C, Barbui C. New EMA report on paliperidone 3-month injections: taking clinical and policy decisions without an adequate evidence base. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2017;26:231–3.
- Pungor K, Sanchez P, Pappa S, Attal J, et al. The Patient, Investigator, Nurse, Carer Questionnaire (PINC-Q): a cross-sectional, retrospective, non-interventional study exploring the impact of less frequent medication administration with paliperidone palmitate 3-monthly as maintenance treatment for schizophrenia. *BMC Psychiatry* 2021;21:300.
- Rise MB, Stolan LO, Erdner A, Hedberg B, et al. Patients' perspectives on three-monthly administration of antipsychotic treatment with paliperidone palmitate – a qualitative interview study. *Nord J Psychiatry* 2021;75:257–65.
- Rubio JM, Taipale H, Tanskanen A, Correll CU, et al. Long-term continuity of antipsychotic treatment for schizophrenia: a nationwide study. *Schizophr Bull* 2021;47:1611–20.
- Samtani MN, Nandy P, Ravenstijn P, Remmerie B, et al. Prospective dose selection and acceleration of paliperidone palmitate 3-month formulation development using a pharmacometric bridging strategy. *Br J Clin Pharmacol* 2016;82:1364–70.
- Sanchez-Gistau V, Moreno MJ, Gomez-Lus S, Sicras-Mainar A, Crespo-Facorro B. Healthcare resource use and costs reduction with aripiprazole once-monthly in schizophrenia: AMBITION, a real-world study. *Front Psychiatry* 2023;14:1207307.
- Schöttle D, Clerzius G, Janetzky W, Oluboka O, et al. Real-world effectiveness of aripiprazole once-monthly REACT study: pooled analysis of two noninterventional studies. *Eur Psychiatry* 2022;65:e42.
- Schöttle D, Janetzky W, Luedecke D, Beck E, et al. The use of long-acting aripiprazole in a multi-center, prospective, uncontrolled, open-label, cohort study in Germany: a report on global assessment of functioning and the WHO well-being index. *BMC Psychiatry* 2020;20:77.
- Taipale H, Mehtala J, Tanskanen A, Tihiainen J. Comparative effectiveness of antipsychotic drugs for rehospitalization in schizophrenia – a nationwide study with 20-year follow-up. *Schizophr Bull* 2018;44:1381–7.
- 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.
- Thiem H, Folkerts H, Völkel L. Short-acting antipsychotics or long-acting injectables? a treatment comparison in patients with schizophrenia. *Gesundheitsökonomie & Qualitätsmanagement* 2020;25:170–8.
- Wang T, Cao X, He Y, Chen X. Innovation drug approvals based on a bridging study: from concept to practice. *Translational Breast Cancer Research* 2022;3:2.
- Wang X, Raoufinia A, Bihorel S, Passarelli J, et al. Population pharmacokinetic modeling and exposure-response analysis for aripiprazole once monthly in subjects with schizophrenia. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2022;11:150–64.
- Wang Y, Harlin M, Larsen F, Wang X, et al. Population pharmacokinetics and dosing simulations for aripiprazole 2-month ready-to-use long-acting injectable in adult patients with schizophrenia or bipolar I disorder. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2024 Apr 11, online ahead of print.