

## Ergebnisbericht gemäß § 42b AMG

### - Synopse -

Version 01, Datum 27.07.2021

## Sind Antipsychotika neuroprotektiv oder neurotoxisch?

### EINE RANDOMISIERTE, MULTIZENTRISCHE LANGZEITSTUDIE ZUM VERGLEICH ZWEIER THERAPIESTRATEGIEN ZUR BEHANDLUNG VON SCHIZOPHRENIE

Multizentrisch, prospektiv, einfachblind, randomisiert, zweiarmig

**EudraCT Nummer: 2016-001554-18**

**Vorlage-Nummer: 4041467**

**Kurztitel: APIC**

#### **Sponsor der klinischen Prüfung:**

RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan  
der Medizinischen Fakultät Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig

#### **Leiter der klinischen Prüfung:**

Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Klaus Mathiak  
Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik,  
Uniklinik RWTH Aachen,  
Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen,  
Tel.: 0241/80 80523, Fax: 0241/80 33 89647

#### **Autor des Ergebnisberichtes:**

---

**Prüfer**Univ.-Prof. Dr. med.  
Dr. rer. nat. Klaus Mathiak**Prüfzentrum**Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und  
Psychosomatik  
Uniklinik RWTH Aachen**EudraCT**2016-001554-18

---

Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Klaus Mathiak  
Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik,  
Uniklinik RWTH Aachen,  
Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen,  
Tel.: 0241/80 80523, Fax: 0241/80 33 89647

<b>Prüfer</b>	<b>Prüfzentrum</b>	<b>EudraCT</b>
Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Klaus Mathiak	Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik Uniklinik RWTH Aachen	2016-001554-18

## Unterschriften

Die unterzeichnenden Autoren stimmen den Inhalten des vorliegenden Ergebnisberichtes durch ihre Unterschriften zu. Die hier berichtete, klinische Prüfung wurde nach den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki, der Guten Klinischen Praxis (GCP) sowie den geltenden Gesetzen durchgeführt.

### Sponsor / Vertreter

RWTH Aachen, vertreten durch  
den Rektor, vertreten durch den  
Dekan der Medizinischen Fakultät  
Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Stefan  
Uhlig

\_\_\_\_\_  
Unterschrift

\_\_\_\_\_  
Ort, Datum

### Leiter der Klinischen Prüfung

Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.  
Klaus Mathiak

\_\_\_\_\_  
Unterschrift

\_\_\_\_\_  
Ort, Datum

### Autor des Ergebnisberichtes

Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.  
Klaus Mathiak

\_\_\_\_\_  
Unterschrift

\_\_\_\_\_  
Ort, Datum

**Prüfer**

Univ.-Prof. Dr. med.  
Dr. rer. nat. Klaus Mathiak

**Prüfzentrum**

Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und  
Psychosomatik  
Uniklinik RWTH Aachen

**EudraCT**

2016-001554-18

<b>Sponsor</b>	<b>RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 80092, Fax. 0241 / 80 3380092 Email: ctc-a-spoqs@ukaachen.de</b>
<b>Handelsname des Arzneimittels</b>	<b>Solian®, Abilify®, Glianimon®, Impromen®, Leponex®, Lyogen®, Imap®, Haldol®, Zyprexa®, Xeplion®, Taxilan®, Decentan®, Orap®, Seroquel®, Risperdal®, Serolect®, Dogmatil®, Zeldox®, Ciatyl-Z®, Fluanxol®, Pipamperon 1A Pharma®, Reagila® und entsprechende Generika</b>
<b>Wirkstoff/ Aktive Substanz</b>	<b>Amisulpride, Aripiprazole, Benperidol, Bromperidol, Clozapine, Cariprazine, Flupentixol, Fluphenazine, Fluspirilen, Haloperidol, Olanzapine, Paliperidone, Perazine, Perphenazine, Pimozid, Pipamperone, Quetiapine, Risperidone, Sertindole, Sulpiride, Ziprasidone, Zuclopenthixol</b>
<b>Titel der Studie</b>	<b>Sind Antipsychotika neuroprotektiv oder neurotoxisch? - Eine randomisierte, multizentrische Langzeitstudie zum Vergleich zweier Therapiestrategien zur Behandlung von Schizophrenie.</b>
<b>Prüfer der klinischen Prüfung</b>	<b>Univ.-Prof. Dr. Dr. Klaus Mathiak Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik Uniklinik RWTH Aachen  Dr. med. Christian Schmidt-Kraepelin LVR Klinikum Düsseldorf Kliniken der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf</b>
<b>Studienzentrum/-zentren:</b>	<b>Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik Uniklinik RWTH Aachen Pauwelsstr. 30 52074 Aachen  LVR-Klinikum, Düsseldorf Kliniken der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf Bergische Landstraße 2 40629 Düsseldorf  Folgende Zentren nahmen als Rekrutierungszentren an der Studie teil: • ViaNobis - Die Fachklinik, Gangelt</b>

**Prüfer**

Univ.-Prof. Dr. med.  
Dr. rer. nat. Klaus Mathiak

**Prüfzentrum**

Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und  
Psychosomatik  
Uniklinik RWTH Aachen

**EudraCT**

2016-001554-18

<b>Sponsor</b>	<b>RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 80092, Fax. 0241 / 80 3380092 Email: ctc-a-spoqs@ukaachen.de</b>
<b>Handelsname des Arzneimittels</b>	<b>Solian®, Abilify®, Glianimon®, Impromen®, Leponex®, Lyogen®, Imap®, Haldol®, Zyprexa®, Xeplion®, Taxilan®, Decentan®, Orap®, Seroquel®, Risperdal®, Serolect®, Dogmatil®, Zeldox®, Ciatyl-Z®, Fluanxol®, Pipamperon 1A Pharma®, Reagila® und entsprechende Generika</b>
<b>Wirkstoff/ Aktive Substanz</b>	<b>Amisulpride, Aripiprazole, Benperidol, Bromperidol, Clozapine, Cariprazine, Flupentixol, Fluphenazine, Fluspirilen, Haloperidol, Olanzapine, Paliperidone, Perazine, Perphenazine, Pimozid, Pipamperone, Quetiapine, Risperidone, Sertindole, Sulpiride, Ziprasidone, Zuclopenthixol</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LVR-Klinik, Bonn</li> <li>• LVR-Klinik, Langenfeld</li> <li>• Klinik Königshof, Krefeld</li> <li>• LVR-Klinikum, Düren</li> <li>• Alexianer Aachen GmbH, Aachen</li> <li>• LVR Klinik, Viersen</li> <li>• LVR-Klinikum, Essen</li> <li>• Praxis Wiebusch, Aachen</li> </ul>
<b>Publikationen</b>	keine
<b>Studienzeitraum</b>	First-Patient-In: 24.06.2015 Last-Patient-Out: 29.09.2020 Die Studiendauer beträgt pro Patient 24 Monate  Die klinische Prüfung wurde am 14.07.2020 aufgrund von Rekrutierungsschwierigkeiten und unzureichenden Daten vorzeitig abgebrochen. Die aktiven Studienteilnehmer im Intervalltherapie-Arm wurden auf die Dauertherapie, welche gleichzeitig die Standardbehandlung darstellt, umgestellt. Für alle noch aktiven Studienteilnehmer wurde eine End of Trial Visite zur Sicherstellung der Patientensicherheit durchgeführt.
<b>Phase der klinischen Prüfung</b>	IV
<b>Art des Vorhabens</b>	Im Rahmen dieser Studie möchten wir nun der Frage nachgehen, in welchem Umfang die medikamentöse Therapie einer Schizophrenie-Erkrankung zu strukturellen und

**Prüfer**

Univ.-Prof. Dr. med.  
Dr. rer. nat. Klaus Mathiak

**Prüfzentrum**

Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und  
Psychosomatik  
Uniklinik RWTH Aachen

**EudraCT**

2016-001554-18

<b>Sponsor</b>	<b>RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 80092, Fax. 0241 / 80 3380092 Email: ctc-a-spoqs@ukaachen.de</b>
<b>Handelsname des Arzneimittels</b>	<b>Solian®, Abilify®, Glianimon®, Impromen®, Leponex®, Lyogen®, Imap®, Haldol®, Zyprexa®, Xeplion®, Taxilan®, Decentan®, Orap®, Seroquel®, Risperdal®, Serolect®, Dogmatil®, Zeldox®, Ciatyl-Z®, Fluanxol®, Pipamperon 1A Pharma®, Reagila® und entsprechende Generika</b>
<b>Wirkstoff/ Aktive Substanz</b>	<b>Amisulpride, Aripiprazole, Benperidol, Bromperidol, Clozapine, Cariprazine, Flupentixol, Fluphenazine, Fluspirilen, Haloperidol, Olanzapine, Paliperidone, Perazine, Perphenazine, Pimozid, Pipamperone, Quetiapine, Risperidone, Sertindole, Sulpiride, Ziprasidone, Zuclopenthixol</b>
	<p>funktionellen Hirnveränderungen beiträgt. In einer groß angelegten klinischen Studie möchten wir daher diese Hirnveränderungen mit Hilfe des MRT-Verfahrens untersuchen. Es handelt sich hierbei um eine Untersuchung des Schädels ohne die Gabe eines Kontrastmittels. Zunächst interessieren uns die Hirnstrukturen der Patienten, die gerade erst erkrankt sind und noch nie mit einem Antipsychotikum behandelt wurden. Die gewonnenen Erkenntnisse über die Erkrankung sollen langfristig dazu beitragen, die Krankheit effektiver und nebenwirkungsärmer zu behandeln.</p> <p><b>Study Flow Chart:</b></p> <pre> graph LR     Enrollment[Enrollment] --&gt; Randomisation[Randomisation]     Randomisation --&gt; Maintenance[Maintenance Treatment]     Randomisation --&gt; Intermittent[Intermittent Treatment]     Maintenance --&gt; Individual[Individual Treatment&lt;br/&gt;(Clinical Standard)]     Intermittent --&gt; Individual     Individual --&gt; End[ ]     style End fill:none,stroke:none   </pre> <p>The flow chart illustrates the study design. It begins with 'Enrollment', leading to 'Randomisation'. From 'Randomisation', participants are divided into two groups: 'Maintenance Treatment' and 'Intermittent Treatment'. Both groups eventually lead to 'Individual Treatment (Clinical Standard)'. The timeline includes 'Baseline MRI', '6 Months MRI', '12 Months MRI', and '24 Months MRI'. The period from Baseline to 12 Months is labeled 'Experimental Intervention', and the period from 12 Months to 24 Months is labeled 'Long-Term Follow-Up'.</p>
<b>Studienziele</b>	<b>Vergleich zwischen Dauertherapie und Intervalltherapie in Hinsicht auf Erfolgsrate und strukturelle Veränderungen im Gehirn.</b>

**Prüfer**

Univ.-Prof. Dr. med.  
Dr. rer. nat. Klaus Mathiak

**Prüfzentrum**

Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und  
Psychosomatik  
Uniklinik RWTH Aachen

**EudraCT**

2016-001554-18

<b>Sponsor</b>	RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 80092, Fax. 0241 / 80 3380092 Email: ctc-a-spoqs@ukaachen.de
<b>Handelsname des Arzneimittels</b>	Solian®, Abilify®, Glianimon®, Impromen®, Leponex®, Lyogen®, Imap®, Haldol®, Zyprexa®, Xeplion®, Taxilan®, Decentan®, Orap®, Seroquel®, Risperdal®, Serolect®, Dogmatil®, Zeldox®, Ciatyl-Z®, Fluanxol®, Pipamperon 1A Pharma®, Reagila® und entsprechende Generika
<b>Wirkstoff/ Aktive Substanz</b>	Amisulpride, Aripiprazole, Benperidol, Bromperidol, Clozapine, Cariprazine, Flupentixol, Fluphenazine, Fluspirilen, Haloperidol, Olanzapine, Paliperidone, Perazine, Perphenazine, Pimozid, Pipamperone, Quetiapine, Risperidone, Sertindole, Sulpiride, Ziprasidone, Zuclopenthixol
<b>Primärer Zielparameter</b>	Regionales und globales Hirnvolumen der grauen Substanz nach 12 Monaten im Vergleich von Intervalltherapie und Dauertherapie
<b>Sekundäre Zielparameter</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Regionales und globales Hirnvolumen nach 6 und 24 Monaten mittels MRI Volumetrie</li> <li>Veränderung der Negativsymptomatik anhand Fragebögen (PANSS, CGI, FRSS/FROGS)</li> <li>Veränderung der kognitiven Leistungen anhand Fragebögen (BACS)</li> <li>Veränderung der subjektiven Lebensqualität anhand Fragebögen (SF36, GAF, PSP)</li> </ul>
<b>Studiendesign</b>	Multizentrisch, prospektiv, einfachblind, randomisiert, zweiarmig
<b>Prüfmedikation / Behandlungsstrategie</b>	<p>Handelsnamen: Solian®, Abilify®, Glianimon®, Impromen®, Leponex®, Lyogen®, Imap®, Haldol®, Zyprexa®, Xeplion®, Taxilan®, Decentan®, Orap®, Seroquel®, Risperdal®, Serolect®, Dogmatil®, Zeldox®, Ciatyl-Z®, Fluanxol®, Pipamperon 1A Pharma®, Reagila® und entsprechende Generika</p> <p>Wirksubstanz: Amisulpride, Aripiprazole, Benperidol, Bromperidol, Clozapine, Cariprazine, Flupentixol, Fluphenazine, Fluspirilen, Haloperidol, Olanzapine, Paliperidone, Perazine, Perphenazine, Pimozid, Pipamperone, Quetiapine, Risperidone, Sertindole, Sulpiride, Ziprasidone, Zuclopenthixol</p> <p>Dosis: n.z.</p>

**Prüfer**

Univ.-Prof. Dr. med.  
Dr. rer. nat. Klaus Mathiak

**Prüfzentrum**

Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und  
Psychosomatik  
Uniklinik RWTH Aachen

**EudraCT**

2016-001554-18

<b>Sponsor</b>	<b>RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 80092, Fax. 0241 / 80 3380092 Email: ctc-a-spoqs@ukaachen.de</b>
<b>Handelsname des Arzneimittels</b>	<b>Solian®, Abilify®, Glianimon®, Impromen®, Leponex®, Lyogen®, Imap®, Haldol®, Zyprexa®, Xeplion®, Taxilan®, Decentan®, Orap®, Seroquel®, Risperdal®, Serolect®, Dogmatil®, Zeldox®, Ciatyl-Z®, Fluanxol®, Pipamperon 1A Pharma®, Reagila® und entsprechende Generika</b>
<b>Wirkstoff/ Aktive Substanz</b>	<b>Amisulpride, Aripiprazole, Benperidol, Bromperidol, Clozapine, Cariprazine, Flupentixol, Fluphenazine, Fluspirilen, Haloperidol, Olanzapine, Paliperidone, Perazine, Perphenazine, Pimozid, Pipamperone, Quetiapine, Risperidone, Sertindole, Sulpiride, Ziprasidone, Zuclopenthixol</b>
	<p>Anwendungsgebiet: Schizophrenie Art der Einnahme: oral oder intramuskulär Chargennummer: n.z.</p> <p>Behandlungsstrategie: Die Patienten erhalten keine studienspezifische Prüfmedikation, sondern nehmen die von ihrem Arzt verschriebene Medikation ein. Es werden im Rahmen der Studie nur zugelassene Antipsychotika verwendet.</p> <p>In der Dauerbehandlungsgruppe wurde den Patienten entsprechend der Leitlinien eine dauerhafte Behandlung mit dem in der Akutphase wirksamen Antipsychotikum empfohlen.</p> <p>In der Intervallbehandlungsgruppe wurde den Patienten eine Reduktion oder ein Ausschleichen des in der Akutphase wirksamen Antipsychotikums empfohlen, solange die klinische Einschätzung der Positivsymptome dies zuließ.</p>
<b>Behandlungsdauer</b>	<b>Maximale Behandlungsdauer nach Protokoll in der Dauer- versus Intervallbehandlung waren 12 Monate</b>
<b>Vergleichsbedingung/ -medikation</b>	<p>Handelsname: n.z. Wirksubstanz: n.z. Dosis: n.z. Anwendungsgebiet: n.z.</p>



**Prüfer**

Univ.-Prof. Dr. med.  
Dr. rer. nat. Klaus Mathiak

**Prüfzentrum**

Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und  
Psychosomatik  
Uniklinik RWTH Aachen

**EudraCT**

2016-001554-18

<b>Sponsor</b>	<b>RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 80092, Fax. 0241 / 80 3380092 Email: ctc-a-spoqs@ukaachen.de</b>
<b>Handelsname des Arzneimittels</b>	<b>Solian®, Abilify®, Glianimon®, Impromen®, Leponex®, Lyogen®, Imap®, Haldol®, Zyprexa®, Xeplion®, Taxilan®, Decentan®, Orap®, Seroquel®, Risperdal®, Serolect®, Dogmatil®, Zeldox®, Ciatyl-Z®, Fluanxol®, Pipamperon 1A Pharma®, Reagila® und entsprechende Generika</b>
<b>Wirkstoff/ Aktive Substanz</b>	<b>Amisulpride, Aripiprazole, Benperidol, Bromperidol, Clozapine, Cariprazine, Flupentixol, Fluphenazine, Fluspirilen, Haloperidol, Olanzapine, Paliperidone, Perazine, Perphenazine, Pimozid, Pipamperone, Quetiapine, Risperidone, Sertindole, Sulpiride, Ziprasidone, Zuclopenthixol</b>
	Art der Einnahme: n.z. Chargennummer: n.z.
<b>Gesamtzahl Patienten</b>	Geplante Fallzahl: 544 Gescreente Patienten: 268 Eingeschlossene und randomisierte Patienten: 174 eingeschlossen, davon 43 randomisiert Drop-outs: 152
<b>Studienpopulation</b>	Patienten mit einer Schizophrenie nach DSM-5
<b>Einschlusskriterien</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit einer Schizophrenie nach DSM-5</li> <li>• Alter 18-65 Jahre</li> <li>• Schriftliche Einwilligungserklärung</li> <li>• Personen, die geschäftsfähig und mental in der Lage sind, den Anweisungen des Studienpersonals Folge zu leisten</li> <li>• MRT-Tauglichkeit</li> </ul>
<b>Ausschlusskriterien</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Körperliche Erkrankungen, die nach klinischer Einschätzung des behandelnden Arztes Auswirkungen auf die Durchführung der Studie haben könnten (z.B. Epilepsie, Krebserkrankungen)</li> <li>• Keine genaue Dokumentation der medikamentösen Behandlung mit Antipsychotika in der Vergangenheit</li> <li>• Magnetisierbare Metallteile im oder am Körper, Herzschrittmacher, Piercings</li> <li>• Schwangerschaft oder Laktation</li> <li>• Unterbringung des Patienten auf behördliche oder gerichtliche Anweisung</li> <li>• Abhängigkeits- oder Arbeitsverhältnis zum Sponsor oder Prüfer</li> </ul>

**Prüfer**

Univ.-Prof. Dr. med.  
Dr. rer. nat. Klaus Mathiak

**Prüfzentrum**

Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und  
Psychosomatik  
Uniklinik RWTH Aachen

**EudraCT**

2016-001554-18

<b>Sponsor</b>	<b>RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 80092, Fax. 0241 / 80 3380092 Email: ctc-a-spoqs@ukaachen.de</b>
<b>Handelsname des Arzneimittels</b>	<b>Solian®, Abilify®, Glianimon®, Impromen®, Leponex®, Lyogen®, Imap®, Haldol®, Zyprexa®, Xeplion®, Taxilan®, Decentan®, Orap®, Seroquel®, Risperdal®, Serolect®, Dogmatil®, Zeldox®, Ciatyl-Z®, Fluanxol®, Pipamperon 1A Pharma®, Reagila® und entsprechende Generika</b>
<b>Wirkstoff/ Aktive Substanz</b>	<b>Amisulpride, Aripiprazole, Benperidol, Bromperidol, Clozapine, Cariprazine, Flupentixol, Fluphenazine, Fluspirilen, Haloperidol, Olanzapine, Paliperidone, Perazine, Perphenazine, Pimozid, Pipamperone, Quetiapine, Risperidone, Sertindole, Sulpiride, Ziprasidone, Zuclopenthixol</b>
	• Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Studie (die Teilnahme an einem der Teilprojekte von APIC ausgenommen)
<b><u>Kriterien zur Bewertung der Sicherheit</u></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- AEs/ SAEs</li> <li>- Sicherheitslaborparameter (Hämatologie / Chemie)</li> <li>- Urinanalyse</li> <li>- Körperliche Untersuchung</li> </ul>
<b><u>Kriterien zur Bewertung der Wirksamkeit</u></b>	Siehe primäre und sekundäre Zielparameter
<b>Statistische Methoden:</b>	<u>Statistische Methoden:</u> Der primäre Endpunkt "Veränderung des Gesamtvolumens der grauen Substanz über 12 Monate" im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen wird mit einem linearen Mischeffektmodell mit zufälligem Intercept/Slope ausgewertet. Unser statistisches Modell beinhaltet Zentrum, Zeit und Behandlung als feste Effekte. Die Haupthypothese wird durch die Interaktion von Behandlung zu Zeit mit den Signifikanzniveaus getestet, die durch das gruppensequenzielle Verfahren impliziert werden. Der Behandlungseffekt wird durch 95%-Konfidenzintervalle beschrieben. Ähnliche Modelle werden an die Daten der sekundären Endpunkte angepasst. <u>Zwischenanalyse:</u> Drei Zwischenanalysen, nach 50 %, 75 % und 100 % rekrutierten Patienten, dienen der vorzeitigen Beendigung der

**Prüfer**

Univ.-Prof. Dr. med.  
Dr. rer. nat. Klaus Mathiak

**Prüfzentrum**

Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und  
Psychosomatik  
Uniklinik RWTH Aachen

**EudraCT**

2016-001554-18

<b>Sponsor</b>	<b>RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 80092, Fax. 0241 / 80 3380092 Email: ctc-a-spoqs@ukaachen.de</b>
<b>Handelsname des Arzneimittels</b>	<b>Solian®, Abilify®, Glianimon®, Impromen®, Leponex®, Lyogen®, Imap®, Haldol®, Zyprexa®, Xeplion®, Taxilan®, Decentan®, Orap®, Seroquel®, Risperdal®, Serolect®, Dogmatil®, Zeldox®, Ciatyl-Z®, Fluaxol®, Pipamperon 1A Pharma®, Reagila® und entsprechende Generika</b>
<b>Wirkstoff/ Aktive Substanz</b>	<b>Amisulpride, Aripiprazole, Benperidol, Bromperidol, Clozapine, Cariprazine, Flupentixol, Fluphenazine, Fluspirilen, Haloperidol, Olanzapine, Paliperidone, Perazine, Perphenazine, Pimozid, Pipamperone, Quetiapine, Risperidone, Sertindole, Sulpiride, Ziprasidone, Zuclopenthixol</b>
	Studie im Falle der Effizienz. Ein Abbruch wegen Nutzlosigkeit ist nicht vorgesehen. Die Zwischenanalyse wird nach dem O'Brien Fleming Verfahren durchgeführt.
<b>Wesentliche Prüfplanänderungen:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prüfplan Version 03 (Kenntnisnahme 24.04.2017): Prüfstellennachmeldung</li> <li>- Prüfplan Version 04 (genehmigt 08.05.2017): Erweiterung Ausschlusskriterien</li> <li>- Subst. Amendment (genehmigt 20.09.2017): Einrichtung Aufwandsentschädigung, Prüferwechsel</li> <li>- Prüfplan Version 05 (genehmigt 21.11.2017): LKP Wechsel, Erweiterung Einschlusskriterien, Definition erlaubter Abweichungen der Visitenabstände</li> <li>- Prüfplan Version 06 (genehmigt 03.08.2018): Änderung der antipsychotischen Medikation</li> <li>- Prüfplan Version 07 (genehmigt 05.08.2019): Verlängerung Studiendauer, Wechsel Sponsorvertreter</li> <li>- Rekrutierungsstopp (genehmigt 05.05.2020)</li> </ul>

### **ZUSAMMENFASSUNG:**

Der primäre Endpunkt wurde von 14 Patienten erreicht. Die Dauertherapiegruppe umfasste mehr Frauen (71 %) und war älter (kein signifikanter Unterschied). Es ist unklar, ob es sich bei dieser Asymmetrie um einen Zufallseffekt aufgrund der geringen Anzahl handelt oder ob es möglicherweise auch ein Bias für Frauen gibt aus der Intervalltherapiegruppe auszuschneiden.

	Alter (Mittelwert ± Standardabweichung)	Geschlecht (Anzahl / Prozent)	
		weiblich	männlich
Dauertherapie (n = 7)	34,86 ± 10,83	5 / 71,4 %	2 / 28,57 %
Intervalltherapie (n = 7)	27,43 ± 11,72	0 / 0,00%	7 / 100,00 %
Gesamt (n = 14)	31,14 ± 11,88	5 / 35,71 %	9 / 64,29 %

### *Wirksamkeitsergebnisse:*

Da nur 14 Studienteilnehmer (davon jeweils 7 pro Studienarm) die klinische Prüfung vollständig abgeschlossen haben, ist eine aussagekräftige statistische Analyse nicht verfügbar. Zu deskriptiven Zwecken werden die Mittelwerte ± Standardabweichung der primären und sekundären Zielparameter dargestellt. Dabei wurde RCT031 aus der Intervalltherapiegruppe wegen unzureichender Datenqualität bei der Berechnung der volumetrischen Werte ausgeschlossen.

### **MRI Volumetrie:**

	Dauertherapie- gruppe (n = 7)	Intervalltherapie- gruppe (n = 6)
Veränderung gesamtes Hirnvolumen grauer Substanz nach 12 Monaten	5,33 ± 15,67 ml	1,67 ± 11,61 ml
Veränderung gesamtes Hirnvolumen grauer Substanz nach 6 Monaten	2,05 ± 18,79 ml	7,25 ± 7,39 ml

**Prüfer**

Univ.-Prof. Dr. med.  
Dr. rer. nat. Klaus Mathiak

**Prüfzentrum**

Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und  
Psychosomatik  
Uniklinik RWTH Aachen

**EudraCT**

2016-001554-18

Veränderung gesamtes Hirnvolumen grauer Substanz nach 24 Monaten	-0,02 ± 18,55 ml	7,36 ± 15,72 ml
Veränderung regionales Hirnvolumen grauer Substanz im Hippocampus nach 6 Monaten	0,03 ± 0,24 ml	0,09 ± 0,05 ml
Veränderung regionales Hirnvolumen grauer Substanz im Hippocampus nach 12 Monaten	0,11 ± 0,19 ml	0,01 ± 0,09 ml
Veränderung regionales Hirnvolumen grauer Substanz im Hippocampus nach 24 Monaten	0,06 ± 0,25 ml	0,08 ± 0,08 ml

**Fragebögen:**

	Dauertherapie- gruppe (n = 7)	Intervalltherapie- gruppe (n = 7)
Veränderung der Negativsymptomatik (PANSS)	-0,83 ± 15,74	-27,00 ± 29,02
Zustandsänderung im allgemeinen klinischen Eindruck (CGI-Zustandsänderung)	2,43 ± 1,40	2,43 ± 1,84
Funktionelle Remission der allgemeinen Schizophrenie (FROGS)	82,86 ± 9,19	79,71 ± 9,54
Veränderung der kognitiven Leistungen (BACS)	21,71 ± 15,87	17,83 ± 39,14
Veränderung der subjektiven Lebensqualität (SF36)	9,00 ± 14,07	0,83 ± 16,24
Veränderung der Global Assessment of Functioning (GAF) Skala	17,71 ± 19,85	29,14 ± 21,35
Veränderung der Personal and Social Performance (PSP) Skala	7,20 ± 14,81	27,33 ± 20,68

**Prüfer**

Univ.-Prof. Dr. med.  
Dr. rer. nat. Klaus Mathiak

**Prüfzentrum**

Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und  
Psychosomatik  
Uniklinik RWTH Aachen

**EudraCT**

2016-001554-18

**Sicherheitsergebnisse:**

Patient ID	Ereignis	Startdatum	Enddatum	SAE	Intensität	Kausalität	Maßnahme	Ausgang
007	depressives Syndrom	01.02. 2016	01.03. 2016	-	2	5	5	2
007	Exazerbation von produktiv- psychotischem Erleben in Form von Ich-Störung	29.08. 2016	09.11. 2016	ja	2	5	6	2
010	Müdigkeit, Erschöpfung, EKG- Veränderung (Brugada Muster)	03.06. 2016	06.06. 2016	-	2	3	2	1
016	Zunehmender embolischer Ischämie im Stromgebiet der A. cerebri media re.	04.05. 2017	11.05. 2017	ja	1	5	1	1
016	Gewichtszunahme: 5 kg in 6 Monaten	01.06. 2018	01.06. 2019	-	1	5	1	5
021	Zunahme von situationsinadäquatem Verhalten sowie formalgedanklichen und kognitiven Störungen	17.07. 2018	20.07. 2018	ja	3	4	6	3
022	Stationäre Aufnahme unter PsychKG bei Exazerbation	08.07. 2019	20.08. 2019	ja	3	5	6	1
040	Erkältung	25.11. 2018	unbekannt	.	1	5	1	1
040	stark desorganisiertes Verhalten, optische Halluzinationen, z.T. aggressiv	02.03. 2019	19.03. 2019	ja	2	5	6	1
040	Exazerbation psychotischer Symptomatik	30.04. 2020	06.05. 2020	ja	3	5	6	1
041	Rückenschmerzen	08.12. 2018	09.12. 2018	-	2	5	1	1
044	Arterielle Hypertonie	15.05. 2018	andauernd	-	2	5	1	3
047	Müdigkeit	08.03. 2018	01.02. 2019	-	2	3	1	1
047	Hautausschlag Fuß	08.03. 2018	12.07. 2018	-	1	3	5	1
047	Gewichtszunahme	12.07. 2018	andauernd	-	1	3	1	3
047	Knieschmerzen	20.01. 2019	andauernd	-	1	3	1	3

**Prüfer**

Univ.-Prof. Dr. med.  
Dr. rer. nat. Klaus Mathiak

**Prüfzentrum**

Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und  
Psychosomatik  
Uniklinik RWTH Aachen

**EudraCT**

2016-001554-18

056	Verschlechterung der Symptomatik	28.09.2018	22.10.2018	-	2	2	1	1
064	Rückenschmerzen	19.11.2018	unbekannt	-	1	5	1	5
064	Verletzung kleiner Finger	01.05.2020	unbekannt	-	1	5	1	2
066	Entzündung Weisheitszahn	13.06.2018	unbekannt	-	1	4	1	5
069	Gewichtsabnahme	04.12.2018	andauernd	-	1	5	1	3
070	Psychotische Exazerbation und Suizidalität nach unregelmäßiger Einnahme der Medikation	08.07.2018	17.08.2018	ja	3	5	6	1
071	Suizid	16.07.2018	16.07.2018	ja	3	5	1	6
072	Gewichtszunahme	01.06.2018	31.10.2018	-	1	5	1	1
072	Schmerzen an der rechten Schulter	01.10.2018	unbekannt	-	1	5	5	5
078	Akathisie	15.09.2018	andauernd	-	1	2	2	3
078	Zunahme der psychotischen Symptomatik unter vermehrtem Stress, "stationäre Aufnahme auf offene Station zur Krisenintervention"	09.12.2019	12.12.2019	ja	2	5	6	1
079	Zahnschmerzen	20.07.2018	30.09.2018	-	1	5	1	1
084	Schlafstörung	01.12.2018	unbekannt	-	2	5	1	5
084	Nächtliches Schwitzen	22.12.2018	21.02.2019	-	2	5	1	5
084	Rezidiv mit Gefährdungskomponente, Suizidversuch mit Polytrauma	11.05.2019	16.05.2019	ja	3	5	6	6
086	Unruhe, Kribbeln in den Beinen, gedrückte Stimmung	16.10.2018	02.11.2018	-	1	5	5	1
086	Erkältung	30.12.2018	05.01.2019	-	1	5	5	2
088	Depressive Verstimmung, stationäre Aufnahme zur Krisenintervention	11.09.2018	21.09.2018	ja	2	5	6	2

**Prüfer**

Univ.-Prof. Dr. med.  
Dr. rer. nat. Klaus Mathiak

**Prüfzentrum**

Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und  
Psychosomatik  
Uniklinik RWTH Aachen

**EudraCT**

2016-001554-18

088	Stationäre Aufnahme zur Deckung einer Liquorfistel	16.10. 2018	26.10. 2018	ja	2	5	5	1
098	Psychotische Symptomatik	08.03. 2018	17.09. 2018	ja	3	5	6	1
098	Psychotisches Erleben	24.09. 2018	06.10. 2018	ja	2	4	6	1
103	Magenschmerzen	13.12. 2018	15.01. 2019	-	1	5	1	1
103	Dysurie	01.10. 2018	unbekannt	-	1	5	1	5
103	Akute Krise in Rahmen der psychotischen Suchterkrankung	21.08. 2019	unbekannt	-	2	5	6	1
129	Schlafstörung	02.04. 2019	14.06. 2019	-	2	5	1	1
129	Völlegefühl im Bauch und leichte Bauchschmerzen	01.07. 2019	andauernd	-	1	5	1	3
129	Müdigkeit	13.06. 2019	unbekannt	-	1	5	1	5
129	Elektive stationäre Aufnahme zur medikamentösen Optimierung und Stabilisierung	07.08. 2019	03.09. 2019	ja	2	5	6	2
130	Zunahme der akustischen Halluzinationen	30.04. 2019	unbekannt	-	1	4	5	5
130	Exazerbierte Psychose	19.06. 2019	19.08. 2019	ja	3	5	6	2
133	Allergische Rhinitis/Sinusitis	19.03. 2019	unbekannt	-	1	5	1	5
138	Psychotische Symptomatik und neu aufgetretene Suizidalität	24.04. 2019	16.05. 2019	ja	3	5	6	2
142	Exazerbierte Psychose und Drogenkonsum	16.07. 2019	18.07. 2019	ja	2	4	6	1
142	Exazerbation der psychosomatisch Symptomatik	18.07. 2019	24.07. 2019	ja	2	4	6	1
142	Exazerbation der psychosomatisch Symptomatik	21.08. 2019	26.08. 2019	ja	2	4	6	1
142	Exazerbation psychotischer Symptomatik nach einem Drogenkonsum	30.08. 2019	03.09. 2019	ja	2	4	6	1
143	Psychotische Symptomatik	11.01. 2020	15.01. 2020	ja	3	5	6	2
146	Schnupfen	01.03. 2020	15.03. 2020	-	2	5	1	1
151	Suizidale Gedanken und allgemeine Verschlechterung des psychischen Befundes	17.12. 2019	03.01. 2020	ja	3	5	6	2



**Prüfer**

Univ.-Prof. Dr. med.  
Dr. rer. nat. Klaus Mathiak

**Prüfzentrum**

Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und  
Psychosomatik  
Uniklinik RWTH Aachen

**EudraCT**

2016-001554-18

159	Psychotische Phase mit Misstrauen und Verfolgungswahn	01.10. 2019	01.11. 2019	ja	2	4	6	1
162	Exazerbation einer Psychose	02.04. 2020	09.04. 2020	ja	3	5	6	1

**Legende:**

Intensität: 1 = leicht; 2 = mäßig; 3 = schwer

Kausalität: 1 = sicher; 2 = wahrscheinlich; 3 = möglich; 4 = unwahrscheinlich; 5 = kein Zusammenhang

Maßnahme: 1 = keine; 2 = Reduktion der Dosis; 3 = Absetzen und erneute Applikation; 4 = Studienabbruch; 5 = Begleitbehandlung; 6 = Stationäre Behandlung

Ausgang: 1 = Wiederherstellung; 2 = in Besserung; 3 = keine Veränderung; 4 = wiederhergestellt mit dauerhaften Schäden; 5 = nicht ausreichende Nachverfolgung; 6 = Tod

**Art und Verteilung:**

	Dauertherapie- gruppe	Intervalltherapie -gruppe	Nicht randomisiert	Gesamt
Anzahl AEs	27 / 57 (47,4 %)	18 / 57 (31,6 %)	12 / 57 (21,1 %)	57 / 57 (100%)
davon SAEs	7 / 57 (12,3 %)	6 / 57 (10,5 %)	12 / 57 (21,1 %)	25 / 57 (43,9 %)
davon Todesfälle	0 / 57 (0,0 %)	1 / 57 (1,8 %)	1 / 57 (1,8 %)	2 / 57 (3,5 %)
Anzahl Teilnehmer mit AEs	11 / 33 (33,3 %)	11 / 33 (33,3 %)	8 / 33 (24,2 %)	33 / 33 (100,0 %)
davon mit SAEs	6 / 33 (18,2 %)	5 / 33 (15,2 %)	8 / 33 (24,2 %)	19 / 33 (57,6 %)
davon Todesfälle	0 / 33 (0,0 %)	1 / 33 (3,0 %)	1 / 33 (3,0 %)	2 / 33 (6,1 %)

Die SAEs bezogen sich auf bei der Grunderkrankung zu erwartende Krankenhausaufenthalte nach Rückfall außer in zwei Fällen. Die Wiederaufnahmeraten werden mit bis zu 42,5% bereits nach 30 Tagen beziffert (Lin et al., 2006). Die Todesfälle traten ebenfalls im Rahmen von Wiederausbrüchen der Erkrankung auf. Der Todesfall in der Intervallbehandlungsgruppe konnte nicht mit den Therapieregime in Verbindung gebracht werden; das Ereignis erfolgte im Ausgang von der stationären Behandlung unter Leitliniengetreuer psychopharmakologischer Behandlung ohne dass in direkt vorhergehenden Untersuchungen Hinweise auf selbstschädigende Handlungen festgestellt werden konnten.

**Die weiteren zwei SAEs**

Patient ID	Ereignis	Startdatum	Enddatum	SAE	Intensität	Kausalität	Maßnahme	Ausgang
016	Zunehmender embolischer Ischämie im Stromgebiet der A. cerebri media re.	04.05. 2017	11.05. 2017	ja	1	5	1	1

Ein derartiger Zwischenfall ist bei dem Risikoprofil erwartbar.

**Prüfer**

Univ.-Prof. Dr. med.  
Dr. rer. nat. Klaus Mathiak

**Prüfzentrum**

Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und  
Psychosomatik  
Uniklinik RWTH Aachen

**EudraCT**

2016-001554-18

088	Stationäre Aufnahme zur Deckung einer Liquorfistel	16.10. 2018	26.10. 2018	ja	2	5	5	1
Bezog sich auf einen vorbestehenden anatomischen Defekt.								
<p><b><u>SCHLUSSFOLGERUNG:</u></b></p> <p>Aufgrund der hohen Varianz bei kleiner Gruppengröße können keine Aussagen hinsichtlich der Wirksamkeit gemacht werden. Die geringe Adhärenz von unter 10% der initial eingeschlossenen Patienten lässt eine angepasste Fallzahlplanung oder ein verändertes Studiendesign zur Untersuchung der Forschungsfrage notwendig erscheinen.</p> <p>In der Sicherheitsanalyse gibt es keinen Hinweis darauf, dass die Behandlung mit der Intervalltherapie ein ungünstiges Sicherheitsprofil hat. Die insgesamt relativ hohe Zahl der SAEs und AEs ist bei entsprechender Patientenpopulation mit schwerer psychischer Störung zu erwarten.</p>								