

Wirksamkeit bei akuten Exazerbationen der Schizophrenie

Die partialagonistische Wirkung am D₂-Rezeptor ermöglicht eine zuverlässige Kontrolle der Positivsymptomatik in der Akutsituation. In den sechswöchigen, randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studien zur Akuttherapie bewirkte die Substanz in zugelassenen Dosen von 1,5 bis 6,0 mg/Tag eine dosisabhängige und gegenüber Placebo signifikante Reduktion der Positivsymptomatik gemessen am PANSS (Positive and negative syndrome scale)-Gesamtwert, dem primären Endpunkt der Studien [2, 3, 6]. Auch die Positivsymptome eines aggressiv-feindseligen Verhaltens, einem häufigen Grund für eine stationäre Einweisung und eine verzögerte Entlassung, können mit Cariprazin erfolgreich kontrolliert werden: Die gepoolten Daten von drei klinischen Studien zeigen eine signifikante Reduktion von Aggression/Feindseligkeit unterschiedlichen Schweregrads (gemessen am PANSS-Item für Feindseligkeit) im Vergleich zu Placebo ($p < 0,01$) [1]. In den Akutstudien war Cariprazin vergleichsweise gut verträglich und induzierte keine Hyperprolaktinämie und keine relevanten Veränderungen der kardialen und metabolischen Parameter [2, 3, 6]. Häufigste unerwünschte Nebenwirkungen waren extrapyramidal-motorische Störungen (EPS) und Akathisie von leichter bis mäßiger Ausprägung [2, 3, 6], was sich wiederum günstig auf die langfristige Adhärenz auswirken kann.

Erfolgreiche Rezidivprophylaxe und Verbesserung der Negativsymptomatik

In einer Langzeitstudie über 97 Wochen reduzierte Cariprazin das Rezidivrisiko um 50 % gegenüber Placebo [4]. Überdies zeigen die Ergebnisse einer 26-wöchigen randomisierten Head-to-Head-Studie eine überlegene Wirksamkeit von Cariprazin im Vergleich zu Risperidon in Bezug auf die Verbesserung der Negativsymptomatik (PANSS-Faktorscore für Negativsymptomatik, PANSS-FSNS;

$p = 0,002$ vs. Risperidon) [8]. Parallel dazu verbesserte sich auch das psychosoziale Funktionsniveau gemäß der PSP-Skala (Personal and social performance scale) – mit einem signifikanten Vorteil zugunsten Cariprazin ab Woche 10 ($p < 0,001$ vs. Risperidon) [8].

Quelle

Prof. Dr. med. Göran Hajak, Bamberg; Jörg Hummus, Krefeld; virtuelle Pressekonferenz „Die Akutphase kontrollieren, langfristig rehabilitieren: Reagila® im Praxisalltag bei Schizophrenie“, 25. Februar 2021, veranstaltet von Recordati.

Literatur

1. Citrome L, et al. The effect of cariprazine on hostility associated with schizophrenia: post hoc analyses from 3 randomized controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2016;77:109–15.
2. Durgam S, et al. An evaluation of the safety and efficacy of cariprazine in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a phase II, randomized clinical trial. *Schizophr Res* 2014;152:450–7.

3. Durgam S, et al. Cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia: a fixed-dose, phase 3, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2015;76:1574–82.
4. Durgam S, et al. Long-term cariprazine treatment for the prevention of relapse in patients with schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Schizophr Res* 2016;176:264–71.
5. Fachinformation Reagila®; Stand: Dezember 2017.
6. Kane JM, et al. Efficacy and safety of cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia: results from an international, phase III clinical trial. *J Clin Psychopharmacol* 2015;35:367–73.
7. Kiss B, et al. Cariprazine (RGH-188), a dopamine D₃ receptor-preferring, D₃/D₂ dopamine receptor antagonist-partial agonist antipsychotic candidate: in vitro and neurochemical profile. *J Pharmacol Exp Ther* 2010;333:328–40.
8. Németh G, et al. Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2017;389:1103–13.
9. Stahl SM. Drugs for psychosis and mood: unique actions at D₃, D₂, and D₁ dopamine receptor subtypes. *CNS Spectr* 2017;22:375–84.

COVID-19 und MS

Die meisten Verläufe sind mild

Dr. Maja M. Christ, Stuttgart

Auf einem von Merck veranstalteten Webinar diskutierten Experten Ende Februar 2021 über multiple Sklerose zu Zeiten der Corona-Pandemie. Außerdem stellten sie vor, welche Besonderheiten bei den einzelnen MS-Therapien in Bezug auf eine COVID-19-Impfung bestehen können.

Daten aus Italien und den USA zeigen, dass COVID-19 bei Patienten mit multipler Sklerose (MS) ähnlich verläuft wie in der allgemeinen Bevölkerung: Die meisten Patienten zeigen milde Verläufe. In einer Übersichtsarbeit mit 873 eingeschlossenen Patienten untersuchten Möhn et al. [1] den Verlauf bei unterschiedlich behandelten MS-Patienten. Der Großteil der Patienten hatte einen milden Verlauf und wurden nicht im Krankenhaus behandelt, 22 % mussten ins Krankenhaus ohne Beatmungsnötigkeit, 3 % benötigten eine Beatmung oder Intubation, 4 % starben. Das höchste Risiko für einen schweren

Verlauf hatten Patienten ohne MS-Therapie. Auch Patienten unter Cladribin oder Natalizumab bildeten Antikörper gegen SARS-CoV-2 – unabhängig von den Lymphozytenzahlen.

Nach der Corona-Impfverordnung vom Dezember 2020 sind MS-Patienten zunächst in der Priorisierungsstufe 3, sie können aber je nach Gegebenheit auch Stufe 2 zugeordnet werden.

MS-Therapie und Impfung: Was gilt es zu beachten?

Grundsätzlich sind Impfungen mit Totimpfstoffen auch unter Zell-depletierenden oder anderweitig immunsuppressiv

wirkenden Therapien möglich. Allerdings kann das Impfansprechen unter diesen Therapien vermindert sein.

Lebendimpfungen sind unter Ocrelizumab, Alemtuzumab, Cladribin, Fingolimod, Siponimod, Ozanimod, Natalizumab oder Mitoxantron kontraindiziert. Die bislang zugelassenen SARS-CoV2-Impfstoffe sind zwar Totimpfstoffe, MS-Patienten seien *Ralf Gold, Bochum*, zufolge aufgrund der neuartigen Impfstoff-Konzepte bei COVID-19 jedoch zunächst irritiert.

- Es gibt bislang wenige bis gar keine Daten aus Studien, aufgrund der Wirkungsmechanismen lässt sich jedoch abschätzen, dass unter *Natalizumab, Dimethylfumarat* und *Teriflunomid* die Impfantwort allenfalls leicht reduziert ist.
- Unter *Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulatoren* wie *Fingolimod* ist ein eventuell reduzierter Impferfolg zu berücksichtigen und es sollten nach der Impfung die Antikörper im Serum bestimmt werden.

■ In den ersten sechs Monaten nach einem *Alemtuzumab*-Therapiezyklus sind abgeschwächte Impfantworten zu erwarten.

■ Zu *Cladribin* liegen keine Daten aus Impfstudien vor, in den ersten sechs Monaten ist eine verminderte Impfantwort zu erwarten. Influenza-Impfstudien zufolge sind Impfungen mit Totimpfstoffen jederzeit möglich.

■ Unter *Mitoxantron* ist während der Therapiezyklen eine verminderte Impfantwort zu erwarten, auch nach Beendigung des letzten Zyklus.

■ Nach einer *autologen Knochenmarkstransplantation* empfiehlt Gold mindestens sechs Monate Abstand zur Impfung.

■ *B-Zell-depletierende Therapien* führen bei einem Impfabstand von vier Monaten zu etwas niedrigeren, aber ausreichenden Titern – gezeigt wurde dies zumindest für Orelizumab.

Um die Immunantwort für die saisonale Infuenza-Impfung und COVID-19-Vakzinen bei MS-Patienten unter

Cladribin versus Patienten unter anderen Therapien zu untersuchen, wurde kürzlich eine Studie gestartet. Die Patienten der CIRMS-Studie sind nach dem Abstand der Impfung zur MS-Behandlung in verschiedene Gruppen unterteilt. Bis Ende Februar waren 102 Patienten eingeschlossen.

Quelle

Prof. Dr. med. Christoph Kleinschnitz, Essen, Prof. Dr. med. Ralf Gold, Bochum, Prof. Dr. med. Klaus Schmierer London, MS360°-Webinar „Aktuelles zu COVID-19 Impfung & MS – Erste Erfahrung mit dem Vektor-Impfstoff aus UK“, veranstaltet von Merck am 25. Februar 2021.

Literatur

1. Möhn N, et al. Experience in multiple sclerosis patients with COVID-19 and disease-modifying therapies: a review of 873 published cases. *J Clin Med* 2020;9:4067. doi: 10.3390/jcm9124067.

Schubförmige multiple Sklerose

Anti-CD20-Antikörper zur subkutanen Gabe

Sabine M. Rüdesheim, Frechen

Der vollhumane Antikörper Ofatumumab, der gezielt CD20-positive B-Zellen adressiert, zeigte bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig verlaufender multipler Sklerose (RMS) eine überlegene Wirksamkeit sowie ein gutes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil. Die Möglichkeit der Selbstverabreichung gewährt dabei ein hohes Maß an persönlicher Freiheit.

Die multiple Sklerose (MS) ist als Autoimmunerkrankung durch Entzündungen und Schäden des zentralen Nervensystems geprägt. Dabei werden anfänglich diffuse und fokale Schäden durch die neuronale Plastizitätsreserve kompensiert, sodass Entzündungsaktivitäten häufig unentdeckt bleiben. Je früher und konsequenter deshalb eine

antiinflammatorische Therapie erfolgt, desto wahrscheinlicher ist ein Erfolg. Das belegen Ergebnisse einer retrospektiven Beobachtungsstudie aus Registerdaten: Wenn eine Umstellung auf eine hochwirksame Therapie innerhalb der ersten zwei Jahre nach Diagnose erfolgte („frühe Gruppe“), zeigte sich ein um 66 % geringeres Risiko für eine bestätig-

te Behinderungsprogression als in der „späten Gruppe“, die erst vier bis sechs Jahre nach Diagnose umgestellt wurden. Auch nach Umstellung der späten Gruppe auf eine hochwirksame Therapie wurde ein anhaltend geringeres Risiko der frühen Gruppe beobachtet [3].

Signifikante Schubratenreduktion mit Ofatumumab

Zu den hochwirksamen MS-Therapeutika gehören Anti-CD20-Antikörper. Jüngster Vertreter ist der vollhumane Anti-CD20-Antikörper Ofatumumab (Kesimpta®). Ofatumumab weist eine hohe Affinität zum CD20-Rezeptor auf, deshalb genügen für seine Gabe niedrige Dosisvolumina, sodass es subkutan verabreicht werden kann.

Wirksamkeit und Sicherheit von Ofatumumab wurden bei Erwachsenen mit schubförmiger MS in den beiden methodisch identischen, doppelblinden,