

kognitiven Beeinträchtigungen und häufiger und/oder schwerer Apathie, gemessen mit dem Neuropsychiatrischen Inventar (NPI). Verglichen wurden 10 mg Methylphenidat zweimal täglich mit Placebo.

Zu den primären Endpunkten gehörten die Veränderung der NPI-Subskala für Apathie gegenüber dem Ausgangswert nach sechs Monaten oder eine verbesserte Bewertung auf der Alzheimer's Disease Cooperative Study Clinical Global Impression of Change (ADCS-CGIC). Andere Ergebnisse umfassten Sicherheit, Veränderung der kognitiven Fähigkeiten und die Lebensqualität.

Ergebnisse

Von 200 Teilnehmern wurden 99 mit Methylphenidat und 101 mit Placebo behandelt. Das mittlere Alter betrug 76 Jahre. 68 (34 %) Studienteilnehmer waren weiblich und 131 (66 %) waren männlich. Von Studienbeginn an wurde über einen Zeitraum von sechs Monaten eine stärkere Reduktion des NPI-Scores für Apathie bei den Methylphenidat-Teilnehmern im Vergleich zu Placebo beobachtet (mittlere Differenz -1,25; 95%-Konfidenzintervall [KI] -2,03 bis -0,47; $p=0,002$). Der stärkste Rückgang des NPI-Apathie-Scores wurde in den ersten 100 Tagen beobachtet. Dabei hatten die Teilnehmer unter Methylphenidat eine signifikant größere Chance als die Teilnehmer unter Placebo, keine Apathie-Symptome aufzuweisen (Hazard-Ratio 2,16; 95%-KI 1,19-3,91; $p=0,01$). Nach sechs Monaten zeigte sich unter Methylphenidat im Vergleich zu Placebo eine tendenziell, aber nicht statistisch signifikant erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine verbesserte Bewertung auf der ADCS-CGIC (Odds-Ratio 1,90; 95%-KI 0,95-3,84; $p=0,07$). Die Beurteilung kognitiver Funktionen und die Lebensqualität unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen.

Von den 17 schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, die während der Studie auftraten, stand keines im

Zusammenhang mit dem Studienmedikament.

Kommentar

Bei der Alzheimer-Erkrankung kommt es zu einer Vielzahl von psychiatrischen Begleitsymptomen. Dazu gehören auf der einen Seite eine Antriebssteigerung mit Fluchtgefahr und auf der anderen Seite eine Apathie mit Antriebsminderung. Hier ist es wichtig, differenzialdiagnostisch eine Depression auszuschließen, da diese anders behandelt wird als eine reine Apathie. Methylphenidat ist ein Arzneistoff aus der Gruppe der Phenylethylamine und wird zur Behandlung des Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätssyndroms eingesetzt. Die vorliegende Studie zeigt eine signifikante, wenn auch in absoluten Maßen

geringe Wirksamkeit von Methylphenidat zur Behandlung der Apathie bei Patienten mit Morbus Alzheimer. Insgesamt wurde in dieser Population Methylphenidat relativ gut vertragen. Es kam allerdings bei einigen Patienten zu einer nicht unerheblichen Gewichtsabnahme. Ob Methylphenidat über einen Zeitraum von mehr als sechs Monaten wirksam ist und vertragen wird, kann die vorliegende Studie allerdings nicht beantworten.

Quelle

Mintzer J, et al. Effect of methylphenidate on apathy in patients with Alzheimer disease: the ADMET 2 randomized clinical trial. JAMA Neurology 2021;78:1324-32.

Schizophrenie

Erfolgreiche Symptomkontrolle von der Akut- bis zur Spätphase

Abdol A. Ameri, Weidenstetten

Aufgrund seiner pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften und der breiten Wirksamkeit ermöglicht das atypische Antipsychotikum Cariprazin eine umfassende Kontrolle aller relevanten Symptombereiche der Schizophrenie: von der Reduktion der Positivsymptomatik und der primären Negativsymptomatik im stationären Setting über die Verbesserung residueller Symptome, der psychosozialen Funktionalität und der Lebensqualität in der ambulanten Rezidivprophylaxe. Einen Überblick über die Einsatzbereiche gaben Experten in einem von Recordati veranstalteten Symposium im Rahmen des DGPPN-Kongresses 2021.

Mit Cariprazin (Reagila®) steht seit April 2018 ein Antipsychotikum mit einer besonderen Wirkweise zur Verfügung [5]. Cariprazin ist ein selektiver Partialagonist der D₂/D₃-Rezeptoren, mit einer höheren Affinität zu den Dopamin-D₃-Rezeptoren als zu den D₂-Rezeptoren und der im Vergleich zu allen anderen Antipsychotika höchsten Affinität zum D₃-Rezeptor [6, 9], was die

ausgeprägte Wirksamkeit auf die Negativsymptome bei Schizophrenie erklären kann [8]. Die Substanz ist indiziert zur Behandlung von Schizophrenie bei erwachsenen Patienten. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 1,5 mg einmal täglich [5]. Bei Bedarf kann die Tagesdosis in 1,5-mg-Schritten bis zur zugelassenen Maximaldosis von 6,0 mg erhöht werden [5].

Aufgrund der effektiven Halbwertszeit von Cariprazin und seinen beiden aktiven Metaboliten Demethylcariprazin (DCAR) und Didesmethylcariprazin (DDCAR) von etwa zwei Tagen bzw. einer Woche nehmen die Plasmakonzentrationen nach dem Absetzen oder einer Therapieunterbrechung nur langsam ab – nach einer Woche um etwa 50% [5]. Für die Umstellung von Antipsychotika mit kürzerer Halbwertszeit auf Cariprazin wird eine langsame Plateau-Kreuztitration empfohlen [6]. Zudem sollte ein abrupter Wechsel von einem starken D₂-Rezeptorantagonisten auf den partiellen D₂/D₃-Rezeptoragonisten vermieden werden, da dadurch Rebound-Effekte, wie Unruhe, Akathisie und eine Verschlechterung der psychotischen Symptome, ausgelöst werden könnten [6]. Die Kombination mit Benzodiazepinen kann die Wirksamkeit von Cariprazin in der Akutphase verbessern und das Risiko für einen Rebound während eines Wechsels der antipsychotischen Medikation minimieren [6].

Wirksame Akuttherapie, verlässliche Rezidivprophylaxe

Das Bindungsprofil von Cariprazin spiegelt sich in einer breiten Wirksamkeit von der frühen stationären Akuttherapie bis zur ambulanten Langzeitbehandlung und in einem günstigen Verträglichkeitsprofil wider [2–4, 7]. Während die D₂-Affinität für die Kontrolle der in der Akutphase vorherrschenden Positiv-

symptomatik verantwortlich ist, wird die hohe Affinität zum Dopamin-D₃-Rezeptor mit einer Verbesserung der Negativsymptomatik in Verbindung gebracht, die nach dem Abklingen der akuten psychotischen Symptome oft den weiteren Verlauf prägt und den Patienten im Alltag funktionell beeinträchtigen kann. Bei möglichst frühzeitiger Einstellung akutpsychotischer Patienten auf Cariprazin – bereits im ambulanten Setting – lassen sich die Weichen für Langzeittherapie stellen [6].

Cariprazin als Add-on zu Clozapin

Erfahrungen aus dem klinischen Alltag weisen darauf hin, dass auch schwerkranke Patienten in späten Stadien der Schizophrenie und unzureichendem Ansprechen auf Clozapin von einer Add-on-Therapie mit Cariprazin profitieren können. In einer aktuellen Publikation werden die Fälle einer 29-jährigen Frau und eines 35-jährigen Mannes mit therapierefraktärer Schizophrenie und partieller Clozapin-Response beschrieben, die nach Zugabe von Cariprazin innerhalb von drei Monaten eine deutliche Reduktion des PANSS (Positive and negative syndrome scale)-Gesamtwerts von 118 auf 89 Punkte bzw. von 121 auf 77 Punkte sowie der Einzelwerte für Positiv- und Negativsymptome erfuhren [1]. Im weiteren Verlauf setzte sich die Verbesserung der Symptome noch fort. Dadurch konnte die Dosis von Clozapin

herabgesetzt werden, was in beiden Fällen mit einer deutlichen Abnahme des Körpergewichts einherging [1].

Quelle

Prof. Dr. Christoph U. Correll, Berlin, Prof. Dr. Helge Frieeling, Hannover, Prof. Dr. Peter Falkai, München; Industriesymposium „Late stage Therapie – Licht am Horizont auch in dunklen Tagen?“, veranstaltet von Recordati im Rahmen des DGPPN-Kongresses, Berlin, 26. November 2021.

Literatur

1. De Bredaris D, et al. Cariprazine add-on in inadequate clozapine response: A report on two cases. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2021;19:174–8.
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. Fagiolini A, et al. Treating schizophrenia with cariprazine: from clinical research to clinical practice. Real world experiences and recommendations from an international panel. *Ann Gen Psychiatry* 2020;19:55.
7. 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.
8. Németh G, et al. Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, 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.