

Vergleichende Betrachtung der pharmakologischen Eigenschaften von Dopamin-D₂-Rezeptor-Partialagonisten

Walter E. Müller, Worms/Frankfurt a. M.

Über viele Jahre war innerhalb der Gruppe der atypischen Antipsychotika (second generation antipsychotics, SGA) Aripiprazol die einzige Substanz, die atypische antipsychotische Eigenschaften durch eine unterschiedliche Beeinflussung der dopaminergen Strukturen in mesolimbischen versus striatalen Arealen über einen Dopamin-D₂-Rezeptor-Partialagonismus erreichte. In Form des auch bei uns zugelassenen Cariprazin und des bereits in verschiedenen anderen, auch europäischen Ländern, zugelassenen Brexpiprazol gibt es zwei weitere atypische Antipsychotika mit diesem Wirkungsmechanismus.

Unterschiede und Gemeinsamkeiten von Pharmakologie und Pharmakokinetik der drei Substanzen werden vergleichend dargestellt.

Alle drei binden mit ähnlich hoher Affinität an den D₂-Rezeptor, allerdings ist die intrinsische (agonistische) Aktivität bei Cariprazin etwas geringer als bei Aripiprazol und beträgt bei Brexpiprazol nur noch etwa die Hälfte. Als Folge zeigt Brexpiprazol etwas weniger extrapyramidale Nebenwirkungen (EPS), besonders Akathisie. Die antipsychotische Wirksamkeit erscheint allerdings eher gleich. Deutlichere Unterschiede sieht man bei den zusätzlichen Rezeptorprofilen, die weniger für die eigentliche antipsychotische Wirkung verantwortlich sind als für zusätzliche pharmakologische und therapeutische Eigenschaften und für Effekte auf schizophrene Negativsymptomatik, Kognition und Depressivität. Cariprazin weist hier eine sehr hohe Affinität zum Dopamin-D₃-Rezeptor auf mit der Konsequenz guter prokognitiver und antidepressiver Eigenschaften, aber auch für eine höhere Inzidenz von Akathisie. Brexpiprazol zeigt eine sehr hohe Affinität zum Serotonin-5-HT_{1A}- (wenig EPS, prokognitive Eigenschaften), hohe Affinität zum Noradrenalin-Alpha_{2C}-Rezeptor (antidepressive Eigenschaften) und hohe Affinität zum 5-HT_{2A}- und Alpha_{1A}-Rezeptor (wenig EPS). Histamin-H₁- und 5-HT_{2C}-Rezeptor spielen bei allen drei Substanzen eher keine Rolle, daher zeigen sie wenig Gewichtszunahme und metabolische unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW). Zusammengefasst unterscheiden sich die Substanzen weniger in den antipsychotischen Eigenschaften als in den über den D₂-Partialagonismus hinausgehenden Rezeptorprofilen mit der Kon-

sequenz von Unterschieden in Zusatzeigenschaften und im UAW-Profil – Bereiche, die heute bei der Differenzialtherapie mit Antipsychotika immer mehr an Bedeutung gewinnen.

Schlüsselwörter: Dopamin-D₂-Rezeptor Partialagonisten, Pharmakologie und Pharmakokinetik, Aripiprazol, Brexpiprazol, Cariprazin

Psychopharmakotherapie 2019;26:192–204.



Comparison of the pharmacological properties of dopamine D₂ receptor partial agonists

For many years aripiprazole was the only dopamine D₂ receptor partial agonist within the group of second generation (atypical) antipsychotics. Within the last years two new compounds (cariprazine and brexpiprazole) became available although brexpiprazole is presently only on the market in the US and few European countries including Switzerland but not yet in Germany. All three are similarly potent ligands of the D₂ receptor but differ in their intrinsic (agonistic) activities being highest for aripiprazole, somewhat less for cariprazine and even more less for brexpiprazole probably explaining the relatively low risk of akathisia of this compound. More relevant differences between the three compounds can be seen for the additional receptor binding properties. Cariprazine is the most potent D₃ receptor partial agonist of the three compounds explaining well documented antidepressant and procognitive properties, but also the relatively high risk of akathisia. Brexpiprazole is a very high 5-HT_{1A} receptor partial agonist explaining direct antidepressant and procognitive properties and is also a potent alpha₁-adrenergic receptor antagonist which is probably one of the reasons for the low risk of extrapyramidal side effects relative to the two other compounds. Thus, both new drugs differ substantially from the original compound aripiprazole and may add additional opportunities for antipsychotic treatment.

Key words: Dopamine D₂ receptor partial agonists, pharmacological and pharmacokinetic properties, aripiprazole, cariprazine, brexpiprazole

Univ.-Prof. Dr. Walter E. Müller, Höhenstraße 49A, 67550 Worms, und Pharmakologisches Institut, Biozentrum Goethe Universität Frankfurt, E-Mail: w.e.mueller@em.uni-frankfurt.de

Der lange Weg von den typischen zu den atypischen Antipsychotika

Die antipsychotische Wirkung und die Nebenwirkungen sind bei den Typika nicht zu trennen

Nach der Einführung von Chlorpromazin in der Mitte des zurückliegenden Jahrhunderts sind eine große Zahl weiterer Antipsychotika (Neuroleptika, typische Antipsychotika, Antipsychotika der ersten Generation, first generation antipsychotics, FGA) entwickelt und in die Therapie eingeführt worden. Als gemeinsamer primärer Wirkungsmechanismus konnte eine funktionale Blockade der zentralen dopaminergen Neurotransmission über einen kompetitiven Antagonismus von Dopamin-D₂-Rezeptoren identifiziert werden. Allen gemeinsam sind eine gute antipsychotische Wirkung, aber auch die typischen extrapyramidalen unerwünschten Wirkungen (EPS) (Frühdyskinesien, Parkinson-Symptomatik, Spätdyskinesien), Akathisie und Prolactinerhöhungen. Diese UAW (unerwünschte Arzneimittelwirkungen) sind ebenfalls auf eine Blockade von D₂-Rezeptoren zurückzuführen, allerdings spielen hier im Gegensatz zur antipsychotischen Wirkung (primär mesolimbische Bereiche) andere Hirnareale eine Rolle, wie das Striatum für die extrapyramidalmotorischen Effekte und die Hypophyse für die Prolactinerhöhung. Die Lösung für dieses Problem liegt auf der Hand: eine Hirnregion-spezifische Beeinflussung der Dopamin-D₂-Rezeptoren. Der Ansatz scheiterte aber daran, dass Dopamin-Rezeptoren vom D₂-Typ in allen diesen Hirnarealen identisch sind und gleich auf die typischen Antipsychotika (FGA) reagieren.

Atypika adressieren den gleichen Rezeptor in verschiedenen Regionen individuell

Einen Ausweg aus diesem Dilemma stellte die eher zufällig gefundene Substanz Clozapin dar. Sie zeigte sowohl im Tierversuch, aber besonders auch in der Klinik sehr gute antipsychotische Eigenschaften, jedoch kaum die typischen extrapyramidalmotorischen UAW.

Mit diesem damals „atypischen Profil“ wurde Clozapin der Vorreiter einer ganzen Reihe von „atypischen Neuroleptika“, die heute eher unter dem Begriff „second generation antipsychotics“ (SGA) geführt werden und in der Behandlung schizophrener Psychosen eine führende Rolle spielen. Die pharmakologischen Grundlagen dieser atypischen Eigenschaften waren lange nicht bekannt, zumal alle diese Substanzen auch Antagonisten an zentralen Dopamin-D₂-Rezeptoren waren.

Da fast alle atypischen Neuroleptika darüber hinaus auch viele andere Rezeptoren mit teilweise sehr hoher Affinität antagonisierten, ging man ursprünglich davon aus, dass andere Rezeptoren als der D₂-Rezeptor direkt für die atypischen Eigenschaften verantwortlich sind.

In dieses Konzept passten nicht die atypischen Substanzen Sulpirid und Amisulprid als eher reine D₂/D₃-Antagonisten

mit hoher Affinität. Aufgrund dieser Überlegung und einer Reihe von weiteren Daten gehen wir daher heute davon aus, dass alle Atypika auch über eine D₂-Blockade primär in mesolimbischen Strukturen antipsychotisch wirken (in Analogie zu den Typika). Im Unterschied zu den Typika inhibieren aber die Atypika in den Basalganglien die über D₂-Rezeptoren gehende dopaminerge Neurotransmission funktionell geringer. Die verantwortlichen Mechanismen sind bei den einzelnen Substanzen unterschiedlich ausgeprägt. Als Konsequenz der reduzierten Inhibition in den Basalganglien sind extrapyramidalmotorische UAW deutlich reduziert. Ähnliches gilt auch für die dopaminerge Hemmung der Prolactinfreisetzung in der Hypophyse. Als Mechanismen für die weniger stark inhibierte dopaminerge Neurotransmission in dem striatalen dopaminergen System konnte eine reduzierte serotoninerge Hemmung über 5-HT₂-Rezeptoren durch die starken 5-HT₂-antagonistischen Eigenschaften vieler Atypika identifiziert werden. Sie führt zu einer erhöhten Dopaminkonzentration an den Synapsen, die dann die Rezeptorbesetzung durch das Atypikum reduzieren kann. Darüber hinaus zeigen einige Atypika eine besondere D₂-Rezeptorbindungskinetik (schnelle Zeitkonstante der Dissoziation), die der hohen synaptischen Dopaminkonzentration im Striatum zusätzlich erlaubt, das Atypikum vom D₂-Rezeptor zu verdrängen. Beide Mechanismen können allein (schnelle Dissoziation bei Amisulprid; 5-HT₂-Antagonismus bei Risperidon) oder auch in Kombination (verschiedene andere Atypika) erklären, dass eine bevorzugte funktionelle D₂-Blockade bei den Atypika stattfinden kann, obwohl sich die D₂-Rezeptoren in beiden Arealen nicht unterscheiden [41, 42, 54].

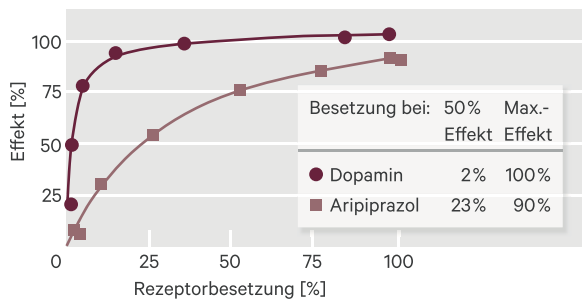
Die meisten Atypika haben darüber hinaus breite variable Rezeptorprofile, die keinen wesentlichen Effekt auf die eigentlichen antipsychotischen Eigenschaften zeigen, aber zu den geringen EPS beitragen können. Diese Rezeptorprofile können auch die spezifischen Eigenschaften der individuellen Atypika beeinflussen (Wirkung auf die schizophrene Negativsymptomatik, antidepressive, anxiolytische und prokognitive Effekte). Die individuellen Charakteristika spielen bei der differenzialtherapeutischen Wahl eines individuellen Atypikums eine immer größere Rolle.

Partieller Dopaminrezeptor-Agonismus als alternatives Prinzip für atypische Antipsychotika: Der Weg zum Dopaminstabilisator Aripiprazol

Partieller Agonismus an D₂-Rezeptoren

Aus dem Raster der Atypika mit regional selektiver D₂-Rezeptor-Bindung (mesolimbisch stärker als striatal) fallen Substanzen mit reduzierter intrinsischer Aktivität am D₂-Rezeptor heraus, da sie bei hoher dopaminergem Aktivität antagonistisch, bei geringer dopaminergem Aktivität aber agonistisch wirken können. Das Konzept, über solche Partialagonisten die ein-

a Wirkung bei großer Rezeptorreserve



b Wirkung bei kleiner Rezeptorreserve

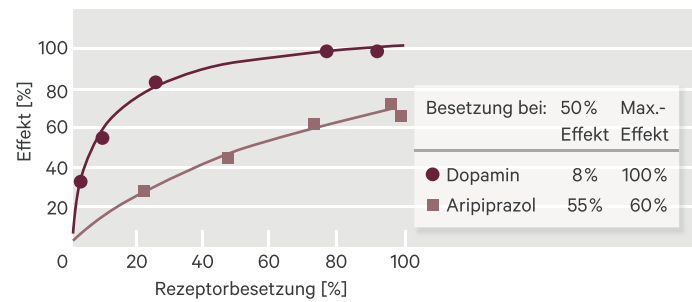


Abb. 1. Bei großer Rezeptorreserve benötigt der volle Agonist Dopamin nur ca. 20 % der vorhandenen Rezeptoren, um im vorgegebenen System volle Wirkung auszulösen. Der partielle Agonist benötigt für den gleichen Effekt 100 % der Rezeptoren, da er ja an jedem Rezeptor allein weniger Effekt hat. Bei 100 % Okkupation löst aber auch der partielle Agonist Aripiprazol die volle Wirkung aus. Benötigt allerdings schon der volle Agonist Dopamin alle vorhandenen Rezeptoren für volle Wirkung, schafft Aripiprazol es selbst bei 100 % Okkupation nicht, das System voll zu aktivieren, mit dem Resultat eines partiellen Antagonismus [55, 56]. Die dopaminergen Synapsen im Striatum besitzen präsynaptische D₂-Rezeptoren, über die Dopamin die eigene Freisetzung hemmt, und postsynaptische D₂-Rezeptoren, über die der dopaminerge Impuls weitergeleitet wird. Aufgrund der unterschiedlichen Rezeptorreserve wirkt Aripiprazol präsynaptisch als Antagonist und führt zu einer erhöhten synaptischen Dopaminkonzentration, die den Impuls weiterleiten kann (weniger EPS), da postsynaptisch die agonistische Komponente von Aripiprazol auch bei 100 % Rezeptorokkupation überwiegt [56].

zelen dopaminergen Systeme im Gehirn unterschiedlich beeinflussen zu können, geht auf Untersuchungen des Nobel-Preis-Trägers Professor Arvid Carlsson zurück [16, 81]. Das Konzept hatte von Anfang an das Problem, dass die noch vorhandene agonistische Aktivität sorgfältig austariert sein muss, um auf der einen Seite zu guten antipsychotischen Eigenschaften (antagonistische Effekte im mesolimbischen System) bei geringer EPS-Inzidenz (agonistische Effekte im Striatum) zu führen (Abb. 1). Auf der anderen Seite durfte die agonistische Komponente nicht zu ausgeprägt sein, um zu relevanten dopaminergen UAWs zu führen (Abb. 1). Erste untersuchte Substanzen zeigten genau dieses Problem (antipsychotische Effekte bei den meisten, aber auch eine Verschlechterung der Psychose bei einigen Patienten [27]).

Aripiprazol war die erste Substanz, bei der diese Balance gelang, und wurde vor knapp 20 Jahren in die Therapie eingeführt [17, 18, 55, 67]. Aripiprazol zeigt unter therapeutischen Bedingungen eine gute antipsychotische Wirkung bei geringen EPS und weist damit klassische Eigenschaften eines Atypikums auf. Im Gegensatz zu den anderen Atypika zeigt Aripiprazol eine sehr hohe D₂-Rezeptorbindung in allen dopaminergen Hirnarealen unter therapeutischen Bedingungen [29, 35, 79]. Seine atypischen Eigenschaften erreicht Aripiprazol damit nicht über eine geringere striatale versus mesolimbische D₂-Rezeptorbindung, sondern durch eine balanzierte Beeinflussung der dopaminergen Neurotransmission in Abhängigkeit vom dopaminergen Grundtonus – daher auch der manchmal benutzte Begriff eines Dopaminstabilisators [70, 71]. In Arealen wie der Hypophyse bzw. dem Striatum reicht die relativ geringe dopaminerge Stimulation bei voller Rezeptorbesetzung (Abb. 1) durch Aripiprazol, um die durch Dopamin vermittelte Funktion aufrecht zu halten (Hemmung der Prolactinfreisetzung in der Hypophyse; Steuerung der extrapyramidalen Motorik im

Striatum). In mesolimbischen Arealen reicht selbst bei vollständiger Besetzung der D₂-Rezeptoren die dopaminerge Stimulation nicht für propsychotische Effekte aus, die antagonistische Komponente überwiegt mit der Konsequenz einer guten antipsychotischen Wirkung. Die selektivere Antagonisierung mesolimbischer versus striataler dopaminerge Mechanismen geht auch auf die unterschiedliche funktionelle Beeinflussung präsynaptischer D₂-Rezeptoren durch einen Partialagonisten in beiden Arealen zurück [37, 77] (Abb. 1). Diesem Vorteil des partiellen Dopaminagonismus stehen auf der anderen Seite spezifische UAWs entgegen, wie höhere Häufigkeit als bei anderen SGA von Akathisie, Schlaflosigkeit, Somnolenz und Übelkeit. Zudem ist die antipsychotische Wirkung besonders in der Akuttherapie bzw. beim Umsetzen von einem FGA [60] nicht immer ausreichend, sodass die Substanz auch mit einem anderen Antipsychotikum kombiniert wird [25].

Aripiprazol bindet mit ähnlicher Affinität wie an den D₂-Rezeptor an Dopamin-D₃-Rezeptoren. Dort wirkt es ebenfalls als partieller Agonist mit geringer intrinsischer Aktivität (agonistische Effektivität etwa 0,2) [78]. Dieser Effekt ist allerdings nur von untergeordneter Bedeutung für die antipsychotische Wirkung.

Effekte an anderen Neurorezeptoren als Basis zusätzlicher antidepressiver, anxiolytischer und prokognitiver Eigenschaften

Aripiprazol bindet außer an die Dopamin-Rezeptoren auch an eine Reihe anderer Neurorezeptoren (Tab. 1). Allerdings ist die Affinität zu allen anderen Systemen deutlich geringer. Geht man von einer therapeutischen Dosierung (bis 30 mg/Tag) aus und nimmt einen Unterschied der Bindungskonstante unter einer Zehnerpotenz als Grenzwert für eine pharmakologische Relevanz unter der Therapie an [55], bindet Aripiprazol gerade

Tab. 1. Rezeptoraffinitäten von Aripiprazol, Brexpiprazol und Cariprazin und die relative Bindungsaffinität in Bezug zur D₂-Rezeptoraffinität (K_i/K_{i,D₂}) (Daten aus Frankel and Schwartz [24])

	Aripiprazol K _i [nmol/l]	Brexpiprazol K _i [nmol/l]	Cariprazin K _i [nmol/l]
D ₂	0,34	0,30	0,49
D ₃	0,8 (2,4)	1,1 (3,7)	0,085 (0,17)
5-HT _{1A}	1,7 (5,0)	0,12 (0,4)	2,6 (5,3)
5-HT _{2A}	3,4 (10,0)	0,47 (1,6)	18,8 (38,4)
5-HT _{2C}	14 (44,0)	34 (113,0)	134 (273)
5-HT ₇	29 (85,0)	3,7 (12,3)	111 (227)
H ₁	61 (179,0)	19 (63,3)	23,2 (47,3)
M ₁	1000	1000	1000
Alpha ₁	57 (167,0)	3,8 (12,7)	155 (316)

Alle Antipsychotika werden klinisch so dosiert, dass eine maximale Okkupation der D₂-Rezeptoren im Gehirn (mesolimbische Region) gewährleistet ist. Ist die Affinität einer der Substanzen zu einem Rezeptor höher als zum D₂-Rezeptor (kleinere K_i-Werte), wird dieser Rezeptor eher noch näher an die 100 % besetzt sein. Bei geringeren Affinitäten (größere K_i-Werte), werden diese Rezeptoren in Abhängigkeit von der Affinität geringere Okkupationen aufweisen. Man geht in einer ersten Näherung davon aus, dass bei Affinitäten bis zu 10 % der D₂-Affinität diese geringeren Okkupationen anderer Rezeptoren noch klinisch relevant sein können [55, 56]. Diese Rezeptoren sind für die einzelnen Substanzen in fett markiert.

noch an den 5-HT_{1A}-, den 5-HT_{2A}- und mit Einschränkung an den 5-HT_{2C}-Rezeptor. Diese theoretischen Überlegungen werden durch die Studie von Mamo et al. [47] bestätigt, in der bei schizophrenen Patienten unter Aripiprazol-Dosen bis 30 mg pro Tag D₂-Rezeptor-Okkupationen von fast 90 % erreicht wurden. Gleichzeitig war aber der 5-HT_{2A}-Rezeptor nur zu etwa 50 % und der 5-HT_{1A}-Rezeptor nur zu knapp 20 % okkupiert. Allerdings ist pharmakologisch (in vitro und im Tierversuch) eine Beteiligung beider serotoninerger Rezeptoren an den Effekten von Aripiprazol gut belegt [5, 75]. Damit ist es nicht ausgeschlossen, dass die gleichzeitige Blockade von 5-HT_{2A}- und 5-HT_{1A}-Rezeptoren bei Aripiprazol zu den atypischen Eigenschaften beiträgt in Analogie zu vielen anderen atypischen Antipsychotika [54]. Am 5-HT_{1A}-Rezeptor verhält sich Aripiprazol wie das Anxiolytikum Buspiron, aber auch wie einige andere Atypika als partieller Agonist [50]. Über die mögliche Bedeutung dieses Effekts für zusätzliche Effekte von Aripiprazol auf Affekt und Kognition wird im nächsten Absatz näher eingegangen.

Bedeutsamer als die Rezeptoren, an die Aripiprazol *zusätzlich* bindet, sind viele allgemein für die UAW von Antipsychotika und Antidepressiva relevanten Neurorezeptoren, an die Aripiprazol unter therapeutischen Bedingungen *nicht* bindet. Fehlende relevante Interaktion mit dem Histamin-H₁-Rezeptor erklärt, dass die Substanz nicht sediert. Da Aripiprazol zusätzlich zur fehlenden H₁-Rezeptor-Affinität auch keine relevante Bindung zum 5-HT_{2C}-Rezeptor aufweist, führt es im Mittel

zu keiner Gewichtszunahme. Auch im Hinblick auf metabolische Veränderungen (Glucose- und Lipidstoffwechsel) hat der Wirkstoff meist keine Unterschiede zu Placebo gezeigt und beweist in einer Metaanalyse der atypischen Atypika sein günstiges Profil [64]. Fehlende M₁- und Alpha₁-Affinität und damit kaum anticholinerge und blutdrucksenkende bzw. orthostatische Probleme zusammen mit der ausführlich erklärten geringen EPS- und Prolactin-Problematik runden dieses günstige UAW-Spektrum ab.

Neben der Behandlung der Schizophrenie ist orales Aripiprazol auch bei Bipolar-I-Patienten für die Akutbehandlung und zur Prävention manischer Phasen zugelassen. Der Wirkstoff hat in dieser Indikation eine gute Wirkung und ein günstiges UAW-Profil [21]. Da eine antimanische Wirkung für praktisch alle untersuchten typischen und atypischen Antipsychotika gefunden wurde, kann man davon ausgehen, dass eine Blockade von D₂- und D₃-Rezeptoren auch bei Aripiprazol der pharmakologische Mechanismus in dieser Indikation ist.

Effekte auf Affekt und Kognition

Eine Reihe von offenen, aber auch Placebo-kontrollierten Untersuchungen belegt eine klinische Wirksamkeit von Aripiprazol als Add-on-Medikation bei therapieresistenten Depressionen oder Angsterkrankungen [4], allerdings ist Aripiprazol für keine der beiden Indikationen in Deutschland zugelassen. Auch in Experimenten an der Ratte wurden Effekte von Aripiprazol auf Affekt und Kognition beschrieben [7]. Da die Aripiprazol-Dosis im Mittel bei 10 mg pro Tag lag und die Rezeptorokkupation vermutlich gering war [47], erscheinen diese Mechanismen allein nicht ausreichend. Sehr viel wahrscheinlicher ist die Annahme, dass die Bindung an präsynaptische D₂-Rezeptoren den Hauptmechanismus der Wirkung von Aripiprazol bei affektiven Syndromen darstellt. Sie ist bei dieser Dosierung sehr deutlich und führt zu einer Aktivierung der dopaminergen Neurotransmission. Dies geht parallel mit Befunden, dass die Wirkung von Aripiprazol in einem Angstmodell an der Maus 5-HT_{1A}-unabhängige Effekte zeigt [20]. Als Mechanismus der antidepressiven Eigenschaften im Tiermodell wurden darüber hinaus Effekte von Aripiprazol an zentralen 5-HT_{1A}- und 5-HT_{2A}-Rezeptoren diskutiert [4, 6, 20]. Positive Aspekte auf begleitende affektive Symptome von Angst und Depression bei schizophrenen Patienten zeigen eine gewisse Analogie mit der Verbesserung negativer Symptomatik, wie sie in vielen kontrollierten Studien mit Aripiprazol gesehen wurde [34]. Auch für diese Wirkungen werden die oben beschriebenen Effekte auf serotoninerge Rezeptoren verantwortlich gemacht, ähnlich wie bei einigen anderen atypischen Antipsychotika [83] zusammen mit der regional selektiven Beeinflussung dopaminergischer Mechanismen durch die partialagonistischen Eigenschaften [4].

Artipiprazol hat in verschiedenen Studien mit schizophrenen Patienten Verbesserungen kognitiver Einschränkungen ge-

zeigt [31]. Auch in Tierexperimenten wurden kognitionsverbessernde Effekte von Aripiprazol beschrieben [7], die keine Gruppeneigenschaft der Antipsychotika allgemein darstellen, sondern nur für einige der atypischen Substanzen bekannt sind [41]. Gemeinsamer Mechanismus scheint eine Erhöhung der präfrontalen Dopamin-Konzentration zu sein [41, 42]. Auf Rezeptorebene scheint ein partialagonistischer Effekt an 5-HT_{1A}-Rezeptoren eine Rolle zu spielen [76], der möglicherweise auch aktivierende Effekte auf Mechanismen der Neuroplastizität bewirkt [66].

Pharmakologie und Pharmakokinetik der beiden neuen Substanzen Brexpiprazol und Cariprazin

Aufgrund der beschriebenen günstigen Eigenschaften hat sich Aripiprazol heute in den meisten Ländern eine feste Rolle im Spektrum der atypischen Antipsychotika erkämpft. Seine Effekte sind auch klinisch zu beobachten und gehen über die eigentliche schizophrene Positiv- und Negativsymptomatik hinaus. Den Vorteilen von Aripiprazol im UAW-Spektrum (geringe Inzidenz von EPS, kaum Gewichtszunahme und Prolactinerhöhung) standen auf der Negativseite relativ häufige UAW entgegen wie Akathisie, Schlaflosigkeit, Somnolenz und Übelkeit als Ausdruck der partialagonistischen Eigenschaften. Aripiprazol war damit der Vorreiter einer Klasse von Substanzen, deren Weiterentwicklung zu dem auch bei uns eingeführten Cariprazin (Reagila®) geführt hat und zu der neuen Substanz Brexpiprazol (Rxulti®), die in den USA, der Schweiz und der EU schon zugelassen ist, deren Einführung in Deutschland aber noch aussteht. Gemeinsamkeiten und Unterschiede sollen im Folgenden für die drei Substanzen herausgearbeitet werden, die alle unterschiedliche chemische Strukturen aufweisen. Allerdings gibt es bei Aripiprazol und Brexpiprazol als strukturelle Gemeinsamkeit die Verknüpfung von zwei heterozyklischen Resten über eine aliphatische C4-Kette (Abb. 2). Verschiedene Publikationen haben präklinische und klinische Aspekte der drei Substanzen vergleichend referiert [11, 15, 18, 87].

Rezeptorprofile

Ähnlich wie Aripiprazol binden auch die beiden neuen Substanzen nicht nur an Dopamin-, sondern auch verschiedene andere Neurorezeptoren. Allerdings muss man bei der Interpretation solcher Rezeptorprofile (Tab. 1) berücksichtigen, dass alle drei Substanzen immer so dosiert werden, dass am Dopamin-D₂-Rezeptor eine ausreichende (ca. 80–90%ige) Okkupation erreicht wird. Rezeptoren, an denen die jeweilige Substanz mit höherer Affinität bindet, sind unter diesen Bedingungen ebenfalls maximal okkupiert (5-HT_{1A} bei Brexpiprazol, D₃ bei Cariprazin). Bei Rezeptoren mit bis zu 10% der D₂-Affinität (fett in Tab. 1) kann man unter therapeutischen Bedingungen (besonders bei hoher Dosierung) noch mit relevanten Effekten rechnen. Alle anderen Rezeptoren spielen

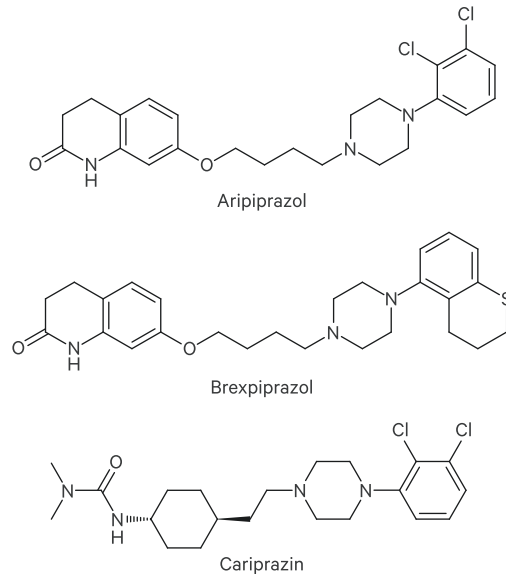


Abb. 2. Chemische Strukturen der drei D₂-Rezeptor-Partialagonisten Aripiprazol, Brexpiprazol und Cariprazin

bei therapeutischen Dosierungen eher keine Rolle. Dies kann gegebenenfalls bei Überdosierungen anders sein. Vor diesem Hintergrund soll die Bedeutung verschiedener Rezeptoren für die klinische Wirkung der drei Substanzen diskutiert werden.

Dopamin-Rezeptoren

Analog zum Aripiprazol haben auch Brexpiprazol und Cariprazin eine sehr hohe Affinität zum Dopamin-D₂-Rezeptor mit sehr ähnlichen Bindungskonstanten von etwa 0,3 nmol/l (Tab. 1) und führen bei therapeutischer Dosierung zu einer vollständigen Okkupation von D₂-Rezeptoren im Gehirn [28, 45]. Im Gegensatz zu allen anderen typischen (FGA) und atypischen (SGA) Antipsychotika sind aber alle drei nur partielle Agonisten am D₂-Rezeptor mit einer begrenzten intrinsischen (agonistischen) Aktivität [8, 38, 45, 78, 90]. Leider gibt es für alle drei Substanzen keine direkt vergleichenden Daten. Das ist problematisch, da die Absolutwerte in den individuellen Arbeiten durch unterschiedliche methodische Details schwanken, wobei sich allerdings die *Reihung* der intrinsischen Aktivität nicht ändert [73, 74]. In einer Näherung geht man bei einer agonistischen (intrinsischen) Aktivität von Aripiprazol von etwa 40% mit Werten von etwa 30% für Cariprazin und von 20% für Brexpiprazol aus [73, 74].

Brexpiprazol verhält sich am D₃-Rezeptor ähnlich wie Aripiprazol mit vergleichbarer Affinität und etwas geringerer agonistischer Effektivität von 15% im Vergleich zu Aripiprazol von 28% [45]. Unter therapeutischen Bedingungen wird daher nur ein kleinerer Teil der D₃-Rezeptoren antagonisiert sein [45]. Hier unterscheidet sich das Cariprazin deutlich, das sehr viel stärker in vitro und in vivo an den D₃- als an den D₂-Rezeptor bindet (Tab. 1) [28], mit einer agonistischen Effektivität ähnlich Aripiprazol [38]. Daraus lässt sich ableiten, dass Cari-

prazin unter therapeutischer Dosierung deutlicher D₃-Rezeptoren im Gehirn okkupiert als die beiden anderen Substanzen. In einer weiteren Untersuchung wird die Bedeutung des D₃-Rezeptors bestätigt. Dort zeigte Cariprazin (über 28 Tage gegeben) deutlichere adaptive Effekte am D₃- als am D₂-Rezeptor, während es bei Aripiprazol umgekehrt der Fall war [10].

Während Aripiprazol und Cariprazin nicht an humane D₁- und D₄-Rezeptoren binden (Bindungskonstanten <1000 nmol/l) [38], zeigt Brexpiprazol eine schwache Bindung an beide Rezeptoren (Bindungskonstanten etwa 200 nmol/l) [15]. Eine wesentliche Beteiligung beider Rezeptoren an der klinischen Wirkung von Brexpiprazol ist aber eher unwahrscheinlich. In Versuchen an der Ratte hat man dagegen über den D₁-Rezeptor vermittelte Effekte gesehen (Verstärkung präfrontaler glutamaterger Mechanismen) [3], wobei allerdings hohe Konzentrationen von Brexpiprazol eingesetzt wurden.

Serotonin-Rezeptoren

Neben den Dopamin-Rezeptoren binden alle drei Substanzen noch mit relevanter Affinität an verschiedene Serotonin-Rezeptoren, was zu den klinischen Wirkungen und den UAW beiträgt. Der wesentlichste Mechanismus für das geringere EPS-Risiko der atypischen Substanzen ist eine stärkere Blockade von 5-HT_{2A}-Rezeptoren als von D₂-Rezeptoren, sodass unter therapeutischen Bedingungen, wenn die Antipsychotika etwa 80 % der verfügbaren D₂-Rezeptoren blockieren, die 5-HT_{2A}-Rezeptoren maximal abgesättigt sind. Dadurch wird eine serotoninerge über 5-HT_{2A}-Rezeptoren vermittelte Inhibition der Dopaminfreisetzung im Striatum aufgehoben. Als Folge ist die stimulationsbedingte Dopaminfreisetzung erhöht und das Atypikum wird leichter vom Rezeptor verdrängt, was zu einer Reduktion der funktionellen Hemmung der Dopaminwirkung im Striatum führt. Als Ergebnis sind EPS reduziert oder fehlen praktisch. Dieser Mechanismus ist bei einigen Substanzen nahezu allein für die Atypie verantwortlich (z. B. Risperidon) und spielt bei anderen (z. B. Clozapin) eine wichtige, aber nicht alleinige Rolle [41, 42, 54].

Bei Aripiprazol und Cariprazin, die etwa 10-fach bzw. 30-fach schwächer an die 5-HT_{2A}- als die D₂-Rezeptoren binden, spielt dieser Mechanismus sicher nur eine untergeordnete Rolle. Brexpiprazol bindet dagegen gleichstark an beide Rezeptoren, sodass eine Beteiligung dieses Mechanismus an den günstigen atypischen Eigenschaften von Brexpiprazol möglich erscheint. Die Blockade von 5-HT_{2C}- zusammen mit H₁-Rezeptoren gilt als wesentliche Ursache der zum Teil dramatischen Gewichtszunahmen bei Atypika. Beide Rezeptoren spielen im therapeutischen Setting wegen der schwachen Affinitäten bei allen drei Substanzen eher keine Rolle, was sich mit den klinischen Daten über nur geringe Gewichtsprobleme bei den beiden neuen Substanzen analog zu Aripiprazol deckt [10, 11, 13]. Aripiprazol, Cariprazin und Brexpiprazol binden wie viele andere atypische Antipsychotika mit relativ hoher Affinität

an den 5-HT_{1A}-Rezeptor, wo sie als partielle Agonisten [50] mit ähnlicher agonistischer Effektivität wirken, was auch von verschiedenen Autoren durch elektrophysiologische Untersuchungen belegt wurde [61, 62, 75]. Unterschiedlich bei den drei Substanzen ist allerdings die Affinität zum 5-HT_{1A}-Rezeptor in Relation zum D₂-Rezeptor. Aripiprazol und Cariprazin weisen schwächere Affinitäten zum 5-HT_{1A}-Rezeptor auf, während Brexpiprazol stärker an den 5-HT_{1A}-Rezeptor als an den D₂-Rezeptor bindet, sodass der 5-HT_{1A}-Rezeptor unter normalen Dosierungen praktisch quantitativ besetzt ist. In einigen Systemen kommt es dadurch zu einer funktionellen vollen agonistischen Wirkung [62].

Die Bindung an den 5-HT_{1A}-Rezeptor wird mit direkten Effekten verschiedener Atypika auf Affekt, Kognition, Angst und Depression sowie Negativsymptomatik assoziiert [50, 76]. Inwieweit sich dieser Unterschied von Brexpiprazol auf Rezeptorebene auch funktionell widerspiegelt, ist unter „Pharmakologische Eigenschaften“ ausgeführt.

Die starke Bindung an den 5-HT_{1A}-Rezeptor von Brexpiprazol scheint auch für die sehr geringe kataleptogene Wirkung der Substanz verantwortlich zu sein, da sie durch einen 5-HT_{1A}-Agonisten aufgehoben werden kann. Bei Aripiprazol ist das nicht der Fall. Darüber hinaus kann Brexpiprazol, nicht aber Aripiprazol, die kataleptogene Wirkung von Haloperidol teilweise antagonisieren [53].

Andere Rezeptoren

Alle drei Substanzen binden auch an alpha-adrenerge, Muskarin-Acetylcholin- und Histamin-H₁-Rezeptoren. Allerdings meist mit einer mehr als zwei Zehnerpotenzen schwächeren Affinität, sodass erwünschte bzw. unerwünschte Wirkungen wie anticholinerge Effekte, Sedierung und Gewichtszunahme unter therapeutischen Bedingungen keine besondere Rolle spielen.

Tab. 2. Rezeptoraffinitäten (K_i in nmol/l) an Alpha-Adrenozeptoren von Aripiprazol, Brexpiprazol und Cariprazin und die relative Bindungsaffinität im Bezug zur D₂-Rezeptoraffinität (K_i/K_iD₂) (Daten aus Citrome et al. [15])

	Aripiprazol	Brexpiprazol	Cariprazin
D ₂	0,34	0,30	0,49
Alpha _{1A}	26 (76)	3,8 (13)	oA
Alpha _{1B}	35 (103)	0,17 (1,8)	oA
Alpha _{1B}	oA	2,6 (8,7)	209 (427)
Alpha _{2C}	38 (112)	0,59 (2,0)	oA

oA: ohne Angaben; für eine Erklärung der Daten, siehe **Tabelle 1**. Brexpiprazol ist der einzige der drei D₂-Partialagonisten, der eine relevante Affinität zu verschiedenen alpha-adrenergen Rezeptoren aufweist.

Im Gegensatz zu den beiden anderen Substanzen hat Brexpiprazol eine deutliche Affinität zum Alpha₁-Adrenozeptor (etwa ein Zehntel der Affinität für den D₂-Rezeptor unter Verwendung eines nichtselektiven Liganden) (Tab. 1), die besonders auf die hohe Affinität zum Alpha_{1B}-Rezeptor zurückgeht (Tab. 2). Da der Alpha_{1B}-Rezeptor zum Beispiel auch von

Prazosin und anderen Antihypertensiva dieser Klasse antagonisiert wird, würde man UAW wie Orthostase und Hypotonie erwarten. Trotzdem spielen diese UAW kaum eine Rolle [49]. Das liegt möglicherweise an der sehr hohen Affinität von Brexpiprazol zum Alpha_{2C}-Rezeptor (Tab. 2), der als inhibitorischer Autorezeptor nach Blockade durch Brexpiprazol über eine erhöhte Noradrenalinfreisetzung die Blutdruckeffekte gegensteuern kann. Die Blockade von Alpha_{2C}-Rezeptoren im Gehirn ist auch der primäre Wirkungsmechanismus des Antidepressivums Mirtazapin [54]. Über die mögliche Bedeutung dieses „Remergil“-Effekts für die Effekte von Brexpiprazol bei affektiver Symptomatik siehe bei „Pharmakologische Eigenschaften“ (Depressivität). Darüber hinaus kann die hohe Alpha₁-Rezeptorbindung bei der geringen EPS-Häufigkeit von Brexpiprazol eine Rolle spielen analog zu anderen SGA [72].

Kasten 1. Pharmakologie im Vergleich: Cariprazin gegen Aripiprazol

- Ähnlich hohe Affinität zum Dopamin-D₂-Rezeptor mit etwas geringerer partialagonistischer Aktivität
- Sehr viel höhere Affinität zum Dopamin-D₃-Rezeptor
- Gleiche Affinität zum Serotonin-5-HT_{1A}-Rezeptor
- Schwächere Affinität zum Serotonin-5-HT_{2A}-Rezeptor und 5-HT_{2C}-Rezeptor
- Breitere experimentelle Daten zu prokognitiven und antidepressiven Eigenschaften
- Ähnlich gute antipsychotische Wirkung in Tiermodellen und klinischen Vergleichsstudien gegen Placebo
- Ähnlich geringe EPS, Gewichtszunahme und Prolactinerhöhung
- Deutlich mehr Akathisie durch starke D₃-Bindung?

Kasten 2. Pharmakologie im Vergleich: Brexpiprazol gegen Aripiprazol

- Ähnlich hohe Affinität zum Dopamin-D₂-Rezeptor aber mit geringerer partialagonistischer Aktivität
- Deutlich höhere Affinität zum Serotonin-5-HT_{1A}-Rezeptor mit partialagonistischer Aktivität, zum 5-HT_{2A}-Rezeptor und zum Noradrenalin-Alpha_{2C}-Rezeptor und Noradrenalin-Alpha₁-Rezeptor
- Ähnlich hohe Affinität zum Dopamin-D₃-Rezeptor
- Ähnlich gute antipsychotische Wirkung im Tiermodell und in klinischen Vergleichsstudien gegen Placebo
- Etwas breitere experimentelle Daten zu prokognitiven und antidepressiven Eigenschaften
- Ähnlich geringe EPS trotz stärkerer D₂-antagonistischer Aktivität wegen sehr starker 5-HT_{1A}- und Alpha_{1A}-Bindung
- Deutlich weniger Akathisie wegen geringerer D₂-partialagonistischer Komponente und starker 5-HT_{1A}-Bindung
- Etwas stärkere Prolactinerhöhung
- Ähnlich geringe Gewichtserhöhung

Pharmakologische Eigenschaften

Die der Einführung von Aripiprazol in die Therapie zugrunde liegenden experimentellen Untersuchungen konzentrierten sich auf die Charakterisierung von antipsychotischen Eigenschaften mit reduziertem Spektrum an unerwünschten Wirkungen besonders im Bereich von EPS und Prolactinfreisetzung. Erst klinische Erfahrungen über antidepressive, anxiolytische und prokognitive Eigenschaften haben dann später auch zu experimentellen Untersuchungen dieser Effekte geführt [20, 41, 68]. Wegen der zunehmenden Bedeutung dieser zusätzlichen Eigenschaften von Antipsychotika bei der klinischen Anwendung hat man bei der Entwicklung von Brexpiprazol und Cariprazin gezielt diese Effekte pharmakologisch untersucht (Kästen 1 und 2).

Antipsychotische Eigenschaften

Bei den der Entwicklung von Aripiprazol zugrunde liegenden pharmakologischen Untersuchungen zeigt die Substanz gute antipsychotische Eigenschaften in den damals üblichen Modellen bei geringer kataleptogener Wirkung als Hinweis auf geringe EPS in der Anwendung am Menschen [37, 65]. Diese atypischen Eigenschaften wurden durch die unterschiedlichen Effekte eines Partialagonisten auf dopaminerge Effekte mit hoher (präsynaptisch) oder sehr geringer (postsynaptisch) Rezeptorreserve erklärt [8], unter anderem auch im Hinblick auf eine unterschiedliche funktionelle Beeinflussung dopaminerger Mechanismen im Striatum bzw. in mesolimbischen Strukturen. Dieses Konzept ist in **Abbildung 1** ausführlich beschrieben.

In analogen Modellanordnungen für typische bzw. atypische antipsychotische Eigenschaften haben die beiden neuen Substanzen sehr ähnliche Effekte im Vergleich zu Aripiprazol gezeigt als Ausdruck einer guten antipsychotischen Wirkung. Ebenfalls wie Aripiprazol oder andere Atypika zeigten sie kataleptogene Effekte erst bei deutlich höheren Dosen als Hinweis auf ein reduziertes Risiko von EPS in der klinischen

Anwendung [30]. Auch im Modell der durch Phencyclidin-induzierten Hyperlokomotion, das eher für Atypika gilt, war beispielsweise Cariprazin gleich wirksam zu Aripiprazol und zeigte ähnliche Effekte auf die Phencyclidin-induzierten extrazellulären Spiegel verschiedener Neurotransmitter im präfrontalen Cortex der Ratte [36]. Auch Brexpiprazol zeigte Aripiprazol ähnliche Effekte in verschiedenen Modellen mit gleichen oder geringeren kataleptogenen Effekten [15]. Die Daten sind damit kompatibel mit den Ergebnissen der klinischen Studien über eine gute antipsychotische Wirkung von Cariprazin und Brexpiprazol. Die NNT-Werte (Number needed to treat) sind ähnlich wie unter Aripiprazol mit geringem EPS-Risiko [11, 12, 13, 24].

Diese Einschätzung eher gleicher Wirksamkeit wird durch die einzige vorliegende direkte, aber offene Vergleichsstudie Aripiprazol gegen Brexpiprazol nicht ganz unterstützt. Dort ergab sich ein numerischer, über die meisten Erfassungsebenen konsistenter Vorteil für Brexpiprazol, der allerdings bei der relativ kleinen Gruppengröße nicht signifikant war [14].

Analog zu anderen Atypika zeigten beide Substanzen signifikante Effekte auf die Negativsymptomatik schizophrener Patienten [26, 48, 60, 86] auch in Studien mit deutlich ausgeprägter oder dominierender Negativsymptomatik [60, 86]. Analog zu diesen klinischen Daten konnten in Tierexperimenten in verschiedenen funktionalen Domänen, die zum komplexen Konstrukt der Negativsymptomatik gehören (z. B. Kognition, Anhedonie, Depression, Angst), für beide Substanzen positive Wirkungen gezeigt werden (siehe die Ausführungen zu Kognition und Depressivität). Darüber hinaus hat man auf mechanistischer Ebene eine Verstärkung glutamaterger Mechanismen (NMDA- bzw. AMPA-vermittelt) in Analogie zu Clozapin direkt mit positiven Effekten von Brexpiprazol auf die Negativsymptomatik schizophrener Patienten in Verbindung gebracht [3]. Auch die positiven Effekte von Cariprazin auf kognitive Defizite ausgelöst durch geringe Dosen eines NMDA-Antagonisten wurden in diese Richtung diskutiert [59, 85].

Kognition

Nach der Einführung von Aripiprazol in die klinische Praxis hat man Verbesserungen kognitiver Einschränkungen schizophrener Patienten beobachtet, die unabhängig von der antipsychotischen Wirkung erschienen. Sie wurden über die pharmakologische Eigenschaften der Substanz neben den D₂-partialagonistischen Effekten erklärt (siehe „Effekte auf Affekt und Kognition“). Wegen der großen Bedeutung kognitiver Defizite im Rahmen der schizophrenen Symptomatik und besonders auch der Negativsymptomatik [1] hat man bei beiden neuen Substanzen prokognitive Effekte bereits im Rahmen des präklinischen Entwicklungsprogramms untersucht.

Schon in einer sehr frühen Arbeit zu Cariprazin konnte eine gute Wirkung auf eine durch Scopolamin induzierte kognitive Beeinträchtigung in einem Wasser-Labyrinth-Test [30] gezeigt

werden. Aripiprazol, Olanzapin und Risperidon waren hier ineffektiv. Cariprazin hatte auch deutlich positive Effekte auf Lern- und Gedächtnisdefizite nach Gabe eines NMDA-Antagonisten (Phencyclidin) [59, 91]. In einigen dieser Modelle war auch Risperidon wirksam. Aufmerksamkeitsdefizite induziert durch Phencyclidin konnten ebenfalls von Cariprazin reduziert werden. Die sehr starke D₃-Bindung von Cariprazin (auch im Gegensatz zu Aripiprazol) und die generelle Bedeutung dieses Rezeptors für kognitive Funktionen [58] wurden als wesentlicher Mechanismus diskutiert [2].

Schon in einer der ersten Arbeiten zu Brexpiprazol konnten deutliche positive Effekte in einem Test an Ratten gezeigt werden, in dem die Wiedererkennungszeit für neue Objekte als Gedächtnisparameter nach Einschränkung durch Phencyclidin getestet wurde [46]. Aripiprazol war hier nicht wirksam. In der gleichen experimentellen Anordnung an der Maus konnten die positiven Effekte für Brexpiprazol bestätigt werden [88]. Da ein 5-HT_{1A}-Antagonist die prokognitiven Effekte von Brexpiprazol aufheben konnte, diskutieren die Autoren, dass die potenten partialagonistischen Eigenschaften von Brexpiprazol an diesem Rezeptor bei den prokognitiven Eigenschaften eine wichtige Rolle spielen [88]. Der gleiche Mechanismus wurde noch einmal im „social recognition test“ bestätigt, wo die positiven Effekte von Brexpiprazol auf die durch einen NMDA-Antagonisten eingeschränkte Wiedererkennung durch einen 5-HT_{1A}-Antagonisten aufgehoben werden konnten [89]. Olanzapin und Risperidon waren hier nicht wirksam.

Depressivität

Aripiprazol wird zur Augmentierung der Wirkung von Antidepressiva eingesetzt und ist für diese Indikation in verschiedenen Ländern, nicht aber in Deutschland zugelassen. Einige experimentelle Befunde haben diese ursprüngliche klinische Entwicklung später bestätigt [39].

Auch für Brexpiprazol gibt es mehrere klinische Studien zur Augmentierung der Wirksamkeit von Antidepressiva [10, 51, 82], die durch experimentelle Daten gestützt werden. Im forcierten Schwimmtest und im „tail suspension test“ hat man für diese Substanz besonders den Kombinationseffekt untersucht. Als Modell wurde das durch Neuroinflammation induzierte Anhedonie-Verhalten gewählt, bei dem die Kombination von Brexpiprazol zusammen mit dem Antidepressivum Fluoxetin einen signifikanten Antidepressiva-ähnlichen Effekt zeigte. Beide Substanzen waren unter diesen Bedingungen allein nicht wirksam [43, 44]. Als Mechanismus dieses Kombinationseffekts wurde in beiden Publikationen ein Effekt auf verschiedene Mechanismen der Neuroplastizität beschrieben, die als gemeinsame Endstrecke aller Antidepressiva-Wirkungen gelten [57]. Eine Aktivierung des BDNF-TrkB-Signalwegs ist hier involviert [43], was möglicherweise auch die ungewöhnlich schnell auftretende Wirkung erklärt. Auch bei den Effekten auf Mechanismen der Neuroplastizität scheinen die

potenten partialagonistischen Eigenschaften von Brexpiprazol am 5-HT_{1A}-Rezeptor eine wesentliche Rolle zu spielen [32]. Darüber hinaus ist Brexpiprazol ein sehr potenter Ligand am Alpha_{2C}-Adrenorezeptor ähnlich dem Antidepressivum Mir tazapin. Es ist anzunehmen, dass dieser „Remergil“-Effekt ebenfalls zu den antidepressiven Eigenschaften von Brexpiprazol beiträgt.

Für Cariprazin konnte eine antidepressive und anxiolytische Wirkung im chronischen milden Stressmodell gezeigt werden, wo vor allem die Anhedonie als eines der wesentlichen Symptome der Depression abgebildet wird [19, 63]. Präklinische antidepressive Effekte von Cariprazin im chronischen Stressmodell waren mit dem D₃-Rezeptor assoziiert [19]. Die Effekte waren schon bei sehr niedrigen Dosen zu sehen. Dies geht parallel mit der Annahme, dass die sehr potente Bindung an den D₃-Rezeptor eine wichtige Rolle spielt [40, 63]. Auch Aripiprazol zeigte in diesem Modell gewisse Effekte, aber nur bei relativ hohen Dosen, wahrscheinlich assoziiert mit einer Bindung an die 5-HT_{2A}- und 5-HT_{1A}-Rezeptoren [18]. In Übereinstimmung mit den präklinischen Daten ist die klinische Wirksamkeit von Cariprazin zur Augmentierung der Wirkung von Antidepressiva gut belegt [84].

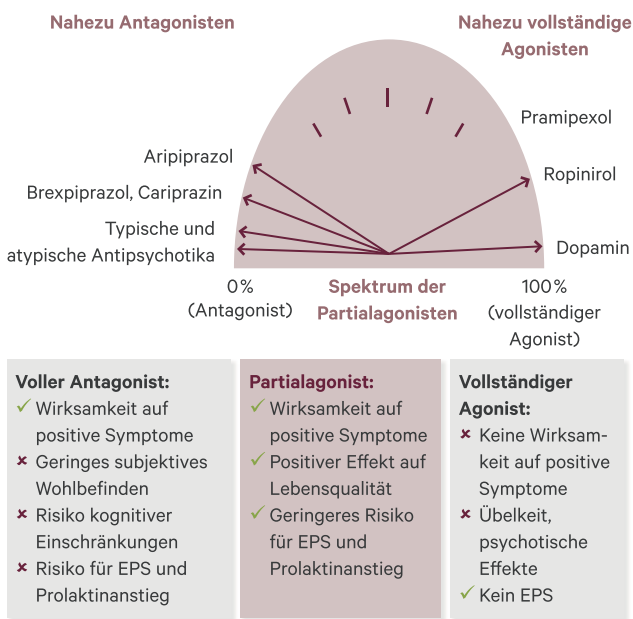


Abb. 3. Wirkungsspektrum von D₂-Rezeptor-Liganden, vom vollen Antagonisten (klassische Antipsychotika) bis zum vollen Agonisten (Dopamin). Um einen Partialagonisten zur Therapie der Schizophrenie einsetzen zu können, muss ausreichend agonistische Effektivität vorhanden sein, um dopaminerge Mechanismen im Striatum und im mesolimbischen System unterschiedlich zu beeinflussen. Zum anderen darf die agonistische Komponente nicht zu ausgeprägt sein, sonst treten dopaminerge UAW auf (z. B. Übelkeit, aber auch psychotomimetische bzw. propsychotische Effekte) [73, 74].
EPS: Extrapyramidales Syndrom

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)

Bei den klassischen Antipsychotika stellten UAW immer ein wesentliches Problem in der Therapie dar. Sie waren entweder assoziiert mit dem Wirkungsmechanismus (EPS, Prolactinerhöhung) oder ausgelöst durch das breite Rezeptorprofil (z. B. Hypotonie und Orthostase, anticholinerge Effekte, Sedierung und Aufmerksamkeitsprobleme sowie Gewichtszunahme). Bei den Atypika waren die antidopaminergen EPS zwar über verschiedene Mechanismen in unterschiedlichem Maße reduziert. Das gleiche gilt für die Prolactinerhöhung (Ausnahme Benzamide).

Die anderen UAW waren aber weiterhin in Abhängigkeit von den jeweiligen Rezeptorprofilen noch vorhanden. Im Fall der Gewichtszunahme durch die starke Bindung an den 5-HT_{2C}-Rezeptor war dieser UAW-Bereich sogar bei einigen Atypika besonders ausgeprägt (z. B. Clozapin und Olanzapin). Bedingt durch den besonderen Wirkungsmechanismus (partieller Agonismus statt Antagonismus an D₂-Rezeptoren) waren die klassischen EPS bei Aripiprazol deutlich geringer und ein Prolactinanstieg kam praktisch nicht vor. Nachteilig war aber das durch den partiellen D₂-Agonismus bedingte erhöhte Auftreten von Akathisie und Übelkeit [21]. Aufgrund der limitierten Bindung an andere Rezeptoren waren Gewichtszunahme und Sedierung kein Problem. Theoretisch könnte man wegen der reduzierten agonistischen Komponente bei den beiden neuen Substanzen etwas stärkere antipsychotische Effekte erwarten, weniger propsychotische (psychotomimetische) Effekte und etwas mehr EPS (Abb. 3).

Diese Unterschiede scheinen sich allerdings eher nicht in der antipsychotische Effektivität niederschlagen. Es fehlen jedoch kontrollierte Vergleichsdaten [11–13, 24]. Auch die eher klassischen EPS waren auf dem gleichen niedrigen Niveau wie bei Aripiprazol, was entweder darauf zurückgeht, dass der relativ kleine Unterschied zu mehr antagonistischen Eigenschaften sich hier nicht niederschlägt oder dass die zusätzlichen Eigenschaften (Bindung an D₃ bei Cariprazin, Bindung an 5-HT_{1A} bzw. Alpha₁ bei Brexpiprazol) hier gegensteuern. In einer vergleichenden Betrachtung über eher aktivierende bzw. sedierende UAW (Abb. 4) sieht man auf der anderen Seite deutlich, dass die Inzidenz der eher für Aripiprazol typischen UAW wie Akathisie und Schlaflosigkeit bei den drei Substanzen unterschiedlich ist. In diesem Bereich ist das Nebenwirkungsprofil von Brexpiprazol im Vergleich zu Aripiprazol etwas besser; das von Cariprazin etwas schlechter [12].

Auf der anderen Seite scheint es dagegen erwartungsgemäß bei Brexpiprazol eher schon zu messbaren, aber immer noch geringen Erhöhungen der Prolactinspiegel zu kommen [33]. Generell erscheinen die Zusammenstellungen der in klinischen Studien berichteten UAW für die drei Substanzen [12, 13, 24] (siehe auch Abb. 3) im Wesentlichen in Übereinstimmung mit den Rezeptorprofilen (Tab. 1 und 2) zu sein. Auch die einzige Aripiprazol gegen Brexpiprazol vergleichende Stu-

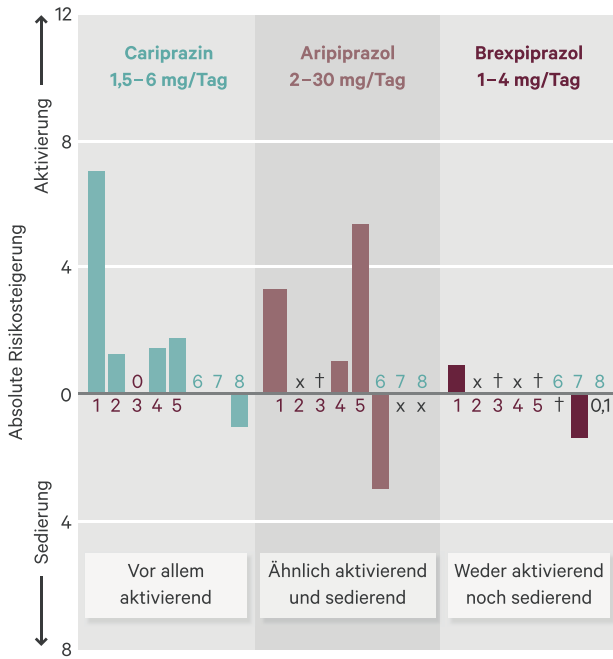


Abb. 4. Aktivierende und sedierende UAW von Aripiprazol, Brexpiprazol und Cariprazin im Vergleich (Daten nach Citrome, [12]). Aktivierende Nebenwirkungen: 1 = Akathisie; 2 = Ruhelosigkeit; 3 = Agitiertheit; 4 = Angst; 5 = Schlaflosigkeit; Sedierende Nebenwirkungen: 6 = Schläfrigkeit; 7 = Sedierung; 8 = Erschöpfung. Daten für Schläfrigkeit und Sedierung waren für Cariprazin nicht verfügbar; †: die absolute Risikosteigerung ist unter Placebo höher als unter Antipsychotikum; ‡: Ruhelosigkeit wurde unter Akathisie erfasst; x: keine Ereignisse berichtet (Zahl der Ereignisse unter der für die Meldung nötigen Frequenzschwelle) IR: immediate release; XR: extended release

die in der Behandlung schizophrener Patienten bestätigt die Daten, allerdings handelt es sich hier um eine offene Studie [14].

Pharmakokinetik und Biotransformation

Die schon lange bekannten pharmakokinetischen Daten zu oralem Aripiprazol sind in **Tabelle 3** zusammengefasst. Die

Substanz wird relativ langsam resorbiert mit einer Zeit zum maximalen Plasmaspiegel von etwa drei bis fünf Stunden. Sie verteilt sich zeitlich ähnlich in die Gewebe einschließlich des Gehirns, hat aber ein relativ kleines Verteilungsvolumen von 4,9 l/kg. Das spricht gegen eine hohe Anreicherung im Gewebe. Aripiprazol wird hauptsächlich metabolisch eliminiert unter Beteiligung von Cytochrom P450-2D6 (CYP2D6) und CYP3A4 (**Abb. 2**). Hauptmetabolit ist Dehydroaripiprazol, das analog zu Aripiprazol wirksam ist. Nur geringe Mengen werden unverändert über die Fäzes und den Urin ausgeschieden. Die terminale Elimination ist mit einer Halbwertszeit von etwa vier Tagen sehr langsam. Dadurch benötigt es auch etwa 20 Tage, bis nach Beginn einer oralen Therapie ein Steady-State des Plasmaspiegels eingestellt ist. Genauso werden 20 Tage benötigt, bis sich nach Dosisänderung (Reduktion oder Erhöhung) das neue Fließgleichgewicht wieder eingestellt hat [69]. Der aktive Metabolit Dehydroaripiprazol (**Abb. 2**) wird auch sehr langsam mit einer mittleren Halbwertszeit von etwa 130 Stunden eliminiert [9]. Seine Plasmakonzentration ist etwa ein Drittel der Konzentration von Aripiprazol (**Abb. 3**). Aufgrund des relativ kleinen Verteilungsvolumens von Aripiprazol besteht im Mittel eine sehr gute Beziehung zwischen oraler Dosis und Plasmaspiegel, was auch für Dehydroaripiprazol gilt (**Abb. 3**). Trotzdem ist aufgrund der bekannten großen interindividuellen Varianz der beiden CYP-Enzyme CYP2D6 und CYP3A4 die interindividuelle Schwankung der Plasmaspiegel bei gegebener Dosis erheblich. Die dadurch entstehenden Probleme, Dosis und Wirkung zu korrelieren, können deutlich reduziert werden, wenn die Plasmaspiegel von Aripiprazol und Dehydroaripiprazol als Summe betrachtet werden [52]. Aufgrund der Unterschiede in der chemischen Struktur (**Abb. 2**) unterscheidet sich die Pharmakokinetik von Brexpiprazol deutlich von der von Aripiprazol (**Tab. 3**). Auch Brexpiprazol wird relativ langsam resorbiert (t_{max} ca. 4 h), hat dann aber eine Bioverfügbarkeit von rund 100%. Brexpiprazol wird primär über CYP3A4 und CYP2D6 metabolisiert. Der mehrfach oxidierte Hauptmetabolit (BM 3411) ist aber inaktiv. Die Eliminationshalbwertszeit von Brexpiprazol

Tab. 3. Pharmakokinetische Eckdaten von Aripiprazol [8, 21], Brexpiprazol [22] und Cariprazin [23] im Vergleich

	Aripiprazol	Brexpiprazol	Cariprazin
Bioverfügbarkeit [%]	87	95	–
t_{max} [h]	3–5	4	3–5
$t_{1/2}$ [h]	100 (75–150)	91	25–75
V_D [l/kg]	4,9	1,6	13,8
Hauptmetabolit	Dehydroaripiprazol $t_{1/2}$ = 130 h (aktiv)	DM 3411 $t_{1/2}$ = 86 h (inaktiv)	Desmethylcariprazin (aktiv) $t_{1/2}$ = 25–75 h Didesmethylcariprazin (aktiv) $t_{1/2}$ = 13–19 Tage

t_{max} : Zeit bis zum maximalen Blutspiegel nach oraler Einnahme; $t_{1/2}$: terminale Eliminationshalbwertszeit; V_D : Verteilungsvolumen

beträgt etwa drei bis vier Tage, das gleiche gilt für den (inaktiven) Metaboliten. Auch Brexpiprazol benötigt mehrere Woche zum Erreichen des Steady-State (wichtig für Dosieränderungen!) hat aber den Vorteil dass die Steuerbarkeit nicht noch zusätzlich wie bei Aripiprazol durch einen langsam eliminierenden aktiven Metaboliten kompliziert wird. Das Verteilungsvolumen ist bei Brexpiprazol geringer als bei Aripiprazol und lässt eine allerdings noch zu belegende gute Korrelation zwischen D₂-Okkupation bzw. therapeutischer Wirkung und Plasmaspiegel erwarten.

Für Cariprazin sind keine Werte zur Bioverfügbarkeit publiziert. Das Verteilungsvolumen ist deutlich größer (Tab. 3). t_{max}-Werte (3–5 Stunden) und t_{1/2}-Werte (ca. 3 Tage) sind ähnlich den Werten der beiden anderen Substanzen. Die damit verbundene träge Steuerbarkeit wird darüber hinaus noch über zwei aktive Metabolite (CYP3A4, CYP4D6) erschwert mit Halbwertszeiten von zwei bis drei beziehungsweise von 13 bis 19 Tagen.

Zusammenfassung

Auf den ersten Blick erscheinen die Unterschiede zwischen der ersten Substanz aus der Klasse der D₂-Rezeptor-Partialagonisten und den beiden neuen Substanzen Brexpiprazol und Cariprazin nicht sehr groß. Ein Eindruck, der sich bei näherer Betrachtung der Details schnell relativiert. Beide haben etwas weniger intrinsische (agonistische) Aktivität bei gleichhoher Affinität am D₂-Rezeptor, was auf der einen Seite etwas mehr antipsychotische Wirkung, aber auf der anderen Seite mehr UAW (EPS und Prolactinerhöhung) bedeuten könnte. Während einige experimentelle Befunde in diese Richtung weisen, geben die bisher vorliegenden klinischen Studien keinen Hinweis auf eine stärkere antipsychotische Effektivität. Hier muss man für eine endgültige Bewertung noch eine längere klinische Erfahrung mit den Substanzen abwarten. Dafür spricht die einzige direkte (wenn auch offene) Vergleichsstudie zwischen Aripiprazol und Brexpiprazol mit einem numerischen nicht signifikanten, aber über verschiedene Daten konsistenten Vorteil für Brexpiprazol [14]. Bei den UAW ergeben sich klarere Vorteile wie geringes Akathisie-Risiko bei Brexpiprazol und sehr niedrige Prolactinfreisetzung bei Cariprazin.

In der heutigen differenzialtherapeutischen Wahl von Antipsychotika spielen zusätzlichen Wirkqualitäten wie anxiolytische, antidepressive und kognitionsverbessernde Eigenschaften eine zunehmende Rolle. Beide Substanzen sind im Hinblick auf diese Eigenschaften von Anfang an sehr gründlich experimentell untersucht worden. Gut belegt ist, dass diese Eigenschaften im Fall von Cariprazin hauptsächlich auf eine sehr starke Bindung an D₃-Rezeptoren zurückgehen, während bei Brexpiprazol eine starke 5-HT_{1A}-Bindung und eine starke Bindung an Alpha_{2C}-Rezeptoren eine Rolle spielen.

Interessenkonflikterklärung

Innerhalb der letzten drei Jahre hat WEM Berater- und Autoren-Honorare von Schwabe Arzneimittel und Lundbeck erhalten.

Literatur

1. Aquila R, Citrome L. Cognitive impairment in schizophrenia: the great unmet need. *CNS Spectr* 2015;20(Suppl 1):35–9; quiz 40.
2. Barnes SA, Young JW, Markou A, Adham N, et al. The effects of cariprazine and aripiprazole on PCP-induced deficits on attention assessed in the 5-choice serial reaction time task. *Psychopharmacology (Berl)* 2018;235:1403–14.
3. Björkholm C, Marcus MM, Konradsson-Geuken Å, Jardemark K, et al. The novel antipsychotic drug brexpiprazole, alone and in combination with escitalopram, facilitates prefrontal glutamatergic transmission via a dopamine D₁ receptor-dependent mechanism. *Eur Neuropsychopharmacol* 2017;27:411–7.
4. Blier P, Blondeau C. Neurobiological bases and clinical aspects of the use of aripiprazole in treatment-resistant major depressive disorder. *J Affect Disord* 2011;128(Suppl 1):S3–10.
5. Bortolozzi A1, Díaz-Mataix L, Toth M, Celada P, et al. In vivo actions of aripiprazole on serotonergic and dopaminergic systems in rodent brain. *Psychopharmacology (Berl)* 2007;191:745–58.
6. Bourin M, Chenu F, Prica C, Hascoët M. Augmentation effect of combination therapy of aripiprazole and antidepressants on forced swimming test in mice. *Psychopharmacology (Berl)* 2009;206:97–107.
7. Burda K, Czubak A, Kus K, Nowakowska E, et al. Influence of aripiprazole on the antidepressant, anxiolytic and cognitive functions of rats. *Pharmacol Rep* 2011;63:898–907.
8. Burris KD, Molski TF, Xu C, Ryan E, et al. Aripiprazole, a novel antipsychotic, is a high-affinity partial agonist at human dopamine D₂ receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;302:381–9.
9. Choi YK, Adham N, Kiss B, Gyertyán I, et al. Long-term effects of cariprazine exposure on dopamine receptor subtypes. *CNS Spectr* 2014;19:268–77.
10. Citrome L. Brexpiprazole for schizophrenia and as adjunct for major depressive disorder: a systematic review of the efficacy and safety profile for this newly approved antipsychotic – what is the number needed to treat, number needed to harm and likelihood to be helped or harmed? *Int J Clin Pract* 2015;69:978–97.
11. Citrome L. The ABC's of dopamine receptor partial agonists – aripiprazole, brexpiprazole and cariprazine: the 15-min challenge to sort these agents out. *Int J Clin Pract* 2015;69:1211–20.
12. Citrome L. Activating and sedating adverse effects of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia and major depressive disorder: Absolute risk increase and number needed to harm. *J Clin Psychopharmacol* 2017;37:138–47.
13. Citrome L. Aripiprazole, brexpiprazole, and cariprazine: Not all the same. *Current Psychiatry* 2018;17:24–33,43.
14. Citrome L, Ota A, Nagamizu K, Perry P, et al. The effect of brexpiprazole (OPC-34712) and aripiprazole in adult patients with acute schizophrenia: results from a randomized, exploratory study. *Int Clin Psychopharmacol* 2016;31:192–201.
15. Citrome L, Stensbol TB, Maeda K. The preclinical profile of brexpiprazole: what is its clinical relevance for the treatment of psychiatric disorders? *Expert Rev Neurother* 2015;15:1219–29.
16. Clark D, Hjorth S, Carlsson A. Dopamine receptor agonists: mechanisms underlying autoreceptor selectivity. II. Theoretical considerations. *J Neural Transm* 1985;62:171–207.
17. Davies MA, Sheffler DJ, Roth BL. Aripiprazole: a novel atypical antipsychotic drug with a uniquely robust pharmacology. *CNS Drug Rev* 2004;10:317–36.
18. DeLeon A, Patel NC, Crismon ML. Aripiprazole: a comprehensive review of its pharmacology, clinical efficacy, and tolerability. *Clin Ther* 2004;26:649–66.
19. Duric V, Banasr M, Franklin T, Lepack A, et al. Cariprazine exhibits anxiolytic and dopamine D₃ receptor-dependent antidepressant effects in the chronic stress model. *Int J Neuropsychopharmacol* 2017;20:788–96.
20. Egashira N, Okuno R, Matsushita M, Abe M, et al. Aripiprazole inhibits marble-burying behavior via 5-hydroxytryptamine (5-HT)_{1A} receptor-independent mechanisms. *Eur J Pharmacol* 2008;592:103–8.
21. Fachinformation Abilify® Tabletten (Stand 2018).
22. Fachinformation Reagila Hartkapseln (Stand 2017).
23. Fachinformation Rexulti (USA) (Stand 2018).
24. Frankel JS, Schwartz TL. Brexpiprazole and cariprazine: distinguishing two new atypical antipsychotics from the original dopamine stabilizer aripiprazole. *Ther Adv Psychopharmacol* 2017;7:29–41.
25. Galling B, Roldán A, Hagi K, Rietschel L, et al. Antipsychotic augmentation vs. monotherapy in schizophrenia: systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *World Psychiatry* 2017;16:77–89.

26. Garnock-Jones KP. Cariprazine: A review in schizophrenia. *CNS Drugs* 2017;31:513–25.
27. Gerbaldo H, Demisch L, Lehmann CO, Bochnik J. The effect of OPC-4392, a partial dopamine receptor agonist on negative symptoms: results of an open study. *Pharmacopsychiatry* 1988;21:387–8.
28. Girgis RR, Slifstein M, D'Souza D, Lee Y, et al. Preferential binding to dopamine D3 over D2 receptors by cariprazine in patients with schizophrenia using PET with the D₃/D₂ receptor ligand [(11)C]-(+)-PHNO. *Psychopharmacology (Berl)* 2016;233:3503–12.
29. Gründer G, Fellows C, Janouschek H, Veselinovic T, et al. Brain and plasma pharmacokinetics of aripiprazole in patients with schizophrenia: an [¹⁸F]fallypride PET study. *Am J Psychiatry* 2008;165:988–95.
30. Gyertyán I, Kiss B, Sághy K, Laszy J, et al. Cariprazine (RGH-188), a potent D₃/D₂ dopamine receptor partial agonist, binds to dopamine D₃ receptors in vivo and shows antipsychotic-like and procognitive effects in rodents. *Neurochem Int* 2011;59:925–35.
31. Hori H, Yoshimura R, Katsuki A, Hayashi K, et al. The cognitive profile of aripiprazole differs from that of other atypical antipsychotics in schizophrenia patients. *J Psychiatr Res* 2012;46:757–61.
32. Ishima T, Futamura T, Ohgi Y, Yoshimi N, et al. Potentiation of neurite outgrowth by brexpiprazole, a novel serotonin-dopamine activity modulator: a role for serotonin 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptors. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015;25:505–11.
33. Ivkovic J, Lindsten A, George V, Eriksson H, et al. Effect of brexpiprazole on prolactin: An analysis of short- and long-term studies in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2019;39:13–9.
34. Janicak PG, Glick ID, Marder SR, Crandall DT, et al. The acute efficacy of aripiprazole across the symptom spectrum of schizophrenia: a pooled post hoc analysis from 5 short-term studies. *J Clin Psychiatry* 2009;70:25–35.
35. Kegeles LS, Slifstein M, Frankle WG, Xu X, et al. Dose-occupancy study of striatal and extrastriatal dopamine D₂ receptors by aripiprazole in schizophrenia with PET and [¹⁸F]fallypride. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:3111–25.
36. Kehr J, Yoshitake T, Ichinose F, Yoshitake S, et al. Effects of cariprazine on extracellular levels of glutamate, GABA, dopamine, noradrenaline and serotonin in the medial prefrontal cortex in the rat phenylethylamine model of schizophrenia studied by microdialysis and simultaneous recordings of locomotor activity. *Psychopharmacology (Berl)* 2018;235:1593–607.
37. Kikuchi T, Tottori K, Uwahodo Y, Hirose T, et al. 7-(4-[4-(2,3-Dichlorophenyl)-1-piperazinyl]butyloxy)-3,4-dihydro-2(1H)-quinolinone (OPC-14597), a new putative antipsychotic drug with both presynaptic dopamine autoreceptor agonistic activity and postsynaptic D₂ receptor antagonistic activity. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;274:329–36.
38. Kiss B, Horváth A, Némethy Z, Schmidt E, et al. Cariprazine (RGH-188), a dopamine D(3) receptor-prefering, D(3)/D(2) dopamine receptor antagonist-partial agonist antipsychotic candidate: in vitro and neurochemical profile. *J Pharmacol Exp Ther* 2010;333:328–40.
39. Lapointe T, Hudson R, Daniels S, Melanson B, et al. Effects of combined escitalopram and aripiprazole in rats: role of the 5-HT_{1A} receptor. *Psychopharmacology (Berl)* 2019 Mar 22.
40. Leggio GM, Salomone S, Bucolo C, Platania C, et al. Dopamine D(3) receptor as a new pharmacological target for the treatment of depression. *Eur J Pharmacol* 2013;719:25–33.
41. Leuner K, Müller WE. The complexity of the dopaminergic synapses and their modulation by antipsychotics. *Pharmacopsychiatry* 2006;39(Suppl 1):S15–20.
42. Leuner K, Müller WE. Dopamine in the prefrontal cortex and its different modulation by conventional and atypical antipsychotics. *Pharmacopsychiatry* 2007;40(Suppl 1):S17–26.
43. Ma M, Ren Q, Yang C, Zhang JC, et al. Antidepressant effects of combination of brexpiprazole and fluoxetine on depression-like behavior and dendritic changes in mice after inflammation. *Psychopharmacology (Berl)* 2017;234:525–33.
44. Ma M, Ren Q, Yang C, Zhang JC, et al. Adjunctive treatment of brexpiprazole with fluoxetine shows a rapid antidepressant effect in social defeat stress model: Role of BDNF-TrkB signaling. *Sci Rep* 2016;6:39209.
45. Maeda K, Sugino H, Akazawa H, Amada N, et al. Brexpiprazole I: in vitro and in vivo characterization of a novel serotonin-dopamine activity modulator. *J Pharmacol Exp Ther* 2014;350:589–604.
46. Maeda K, Lerdrup L, Sugino H, Akazawa H, et al. Brexpiprazole II: antipsychotic-like and procognitive effects of a novel serotonin-dopamine activity modulator. *J Pharmacol Exp Ther* 2014;350:605–14.
47. Mamo D, Graff A, Mizrahi R, Shammi CM, et al. Differential effects of aripiprazole on D(2), 5-HT(2), and 5-HT(1A) receptor occupancy in patients with schizophrenia: a triple tracer PET study. *Am J Psychiatry* 2007;164:1411–7.
48. Marder SR, Hakala MJ, Josiassen MK, Zhang P, et al. Brexpiprazole in patients with schizophrenia: overview of short- and long-term phase 3 controlled studies. *Acta Neuropsychiatr* 2017;29:278–90.
49. Markovic M, Gallipani A, Patel KH, Maroney M. Brexpiprazole. *Ann Pharmacother* 2017;51:315–22.
50. McCreary AC, Newman-Tancredi A. Serotonin 5-HT_{1A} receptors and anti-psychotics – An update in light of new concepts and drugs. *Curr Pharm Des* 2015;21:3725–31.
51. McKeage K. Adjunctive brexpiprazole: A review in major depressive disorder. *CNS Drugs* 2016;30:91–9.
52. Molden E, Lunde H, Lunder N, Refsum H. Pharmacokinetic variability of aripiprazole and the active metabolite dehydroaripiprazole in psychiatric patients. *Ther Drug Monit* 2006;28:744–9.
53. Mombereau C, Arnt J, Mørk A. Involvement of presynaptic 5-HT_{1A} receptors in the low propensity of brexpiprazole to induce extrapyramidal side effects in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2017;153:141–6.
54. Müller WE, Eckert A. Psychopharmakotherapie: pharmakologische Grundlagen. In: Möller HJ, Laux G, Kampfhammer HP (Hrsg.). *Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie*. 5. Auflage. Band 2. Heidelberg: Springer, 2017:749–93.
55. Müller WE. Partieller D₂-Agonismus und dopaminerge Stabilisierung durch Aripiprazol. *Psychopharmakotherapie* 2002;9:120–2.
56. Müller WE. Therapeutische Anwendung von Aripiprazol-Depot. *Pharmakologische und pharmakokinetische Grundlagen*. *Psychopharmakotherapie* 2014;21:97–105.
57. Müller WE. Normalisierung gestörter Neuroplastizitätsmechanismen als gemeinsame Endstrecke im Wirkungsmechanismus von Antidepressiva. *Psychopharmakotherapie* 2016;23:230–8.
58. Nakajima S, Gerretsen P, Takeuchi H, Caravaggio F, et al. The potential role of dopamine D3 receptor neurotransmission in cognition. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013;23:799–813.
59. Neill JC, Grayson B, Kiss B, Gyertyán I, et al. Effects of cariprazine, a novel antipsychotic, on cognitive deficit and negative symptoms in a rodent model of schizophrenia symptomatology. *Eur Neuropsychopharmacol* 2016;26:3–14.
60. Németh G, Laszlovszky I, Czobor P, Szalai E, 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.
61. Oosterhof CA, El Mansari M, Bundgaard C, Blier P. Brexpiprazole alters monoaminergic systems following repeated administration: an in vivo electrophysiological study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2015;19:pyv111.
62. Oosterhof CA, El Mansari M, Blier P. Acute effects of brexpiprazole on serotonin, dopamine, and norepinephrine systems: an in vivo electrophysiological characterization. *J Pharmacol Exp Ther* 2014;351:585–95.
63. Papp M, Gruca P, Lasoń-Tyburkiewicz M, Adham N, et al. Attenuation of anhedonia by cariprazine in the chronic mild stress model of depression. *Behav Pharmacol* 2014;25:567–74.
64. Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, Hunger H, et al. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 2010;123:225–33.
65. Semba J, Watanabe A, Kito S, Toru M. Behavioural and neurochemical effects of OPC-14597, a novel antipsychotic drug, on dopaminergic mechanisms in rat brain. *Neuropharmacology* 1995;34:785–91.
66. Schreiber R, Newman-Tancredi A. Improving cognition in schizophrenia with antipsychotics that elicit neurogenesis through 5-HT_{1A} receptor activation. *Neurobiol Learn Mem* 2014;110:72–80.
67. Shapiro DA, Renock S, Arrington E, Chiodo LA, et al. Aripiprazole, a novel atypical antipsychotic drug with a unique and robust pharmacology. *Neuropsychopharmacology* 2003;28:1400–11.
68. Shin S, Kim S, Seo S, Lee JS, et al. The relationship between dopamine receptor blockade and cognitive performance in schizophrenia: a [¹¹C]-raclopride PET study with aripiprazole. *Transl Psychiatry* 2018;8:87.
69. Sparshatt A, Taylor D, Patel MX, Kapur S. A systematic review of aripiprazole – dose, plasma concentration, receptor occupancy, and response: implications for therapeutic drug monitoring. *J Clin Psychiatry* 2010;71:1447–56.
70. Stahl SM. Dopamine system stabilizers, aripiprazole, and the next generation of antipsychotics, part 1, „Goldilocks“ actions at dopamine receptors. *J Clin Psychiatry* 2001;62:841–2.
71. Stahl SM. Dopamine system stabilizers, aripiprazole, and the next generation of antipsychotics, part 2: illustrating their mechanism of action. *J Clin Psychiatry* 2001;62:923–4.
72. Stahl SM. Role of 1 adrenergic antagonism in the mechanism of action of iloperidone: reducing extrapyramidal symptoms. *CNS Spectr* 2013;18:285–8.
73. Stahl SM. Mechanism of action of cariprazine. *CNS Spectr* 2016;21:123–7.
74. Stahl SM. Mechanism of action of brexpiprazole: comparison with aripiprazole. *CNS Spectr* 2016;21:1–6.
75. Stark AD, Jordan S, Allers KA, Bertekap RL, et al. Interaction of the novel antipsychotic aripiprazole with 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptors: functional receptor-binding and in vivo electrophysiological studies. *Psychopharmacology (Berl)* 2007;190:373–82.

76. Sumiyoshi T, Higuchi Y, Uehara T. Neural basis for the ability of atypical antipsychotic drugs to improve cognition in schizophrenia. *Front Behav Neurosci* 2013;7:140.
77. Tadori Y, Forbes RA, McQuade RD, Kikuchi T. Receptor reserve-dependent properties of antipsychotics at human dopamine D₂ receptors. *Eur J Pharmacol* 2009;607:35–40.
78. Tadori Y, Forbes RA, McQuade RD, Kikuchi T. In vitro pharmacology of aripiprazole, its metabolite and experimental dopamine partial agonists at human dopamine D₂ and D₃ receptors. *Eur J Pharmacol* 2011;668:355–65.
79. Takahata K, Ito H, Takano H, Arakawa R, et al. Striatal and extrastriatal dopamine D₂ receptor occupancy by the partial agonist antipsychotic drug aripiprazole in the human brain: a positron emission tomography study with [¹¹C]raclopride and [¹¹C]FLB457. *Psychopharmacology (Berl)* 2012;222:165–72.
80. Takeuchi H, Remington G. A systematic review of reported cases involving psychotic symptoms worsened by aripiprazole in schizophrenia or schizoaffective disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 2013;228:175–85.
81. Tamminga CA, Carlsson A. Partial dopamine agonists and dopaminergic stabilizers, in the treatment of psychosis. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 2002;1:141–7.
82. Thase ME, Weiller E, Zhang P, Weiss C, et al. Adjunctive brexpiprazole in patients with major depressive disorder and anxiety symptoms: post hoc analyses of three placebo-controlled studies. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2018;15:37–45.
83. Veerman SRT, Schulte PFJ, de Haan L. Treatment for negative symptoms in schizophrenia: A comprehensive review. *Drugs* 2017;77:1423–59.
84. Vieta E, Earley WR, Burgess MV, Durgam S, et al. Long-term safety and tolerability of cariprazine as adjunctive therapy in major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2019;34:76–83.
85. Watson DJG, King MV, Gyertyán I, Kiss B, et al. The dopamine D₃-preferring D₂/D₃ dopamine receptor partial agonist, cariprazine, reverses behavioural changes in a rat neurodevelopmental model for schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 2016;26:208–24.
86. Weiss C, Zhang P, Baker RA, Hobart M, et al. 14 Long-term efficacy of brexpiprazole in patients with schizophrenia with clinically relevant levels of negative symptoms. *CNS Spectr* 2019;24:180.
87. Wesolowska A, Partyka A, Jastrzębska-Więsek M, Kołaczkowski M. The pre-clinical discovery and development of cariprazine for the treatment of schizophrenia. *Expert Opin Drug Discov* 2018;13:779–90.
88. Yoshimi N, Fujita Y, Ohgi Y, Futamura T, et al. Effects of brexpiprazole, a novel serotonin-dopamine activity modulator, on phencyclidine-induced cognitive deficits in mice: a role for serotonin 5-HT_{1A} receptors. *Pharmacol Biochem Behav* 2014;124:245–9.
89. Yoshimi N, Futamura T, Hashimoto K. Improvement of dizocilpine-induced social recognition deficits in mice by brexpiprazole, a novel serotonin-dopamine activity modulator. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015;25:356–64.
90. Zhang L, Hendrick JH. The presynaptic D₂ partial agonist lumateperone acts as a postsynaptic D₂ antagonist. *Matters* (2017).
91. Zimnisky R, Chang G, Gyertyán I, Kiss B, et al. Cariprazine, a dopamine D(3)-receptor-preferring partial agonist, blocks phencyclidine-induced impairments of working memory, attention set-shifting, and recognition memory in the mouse. *Psychopharmacology (Berl)* 2013;226:91–100.

Erratum

Interaktion Lamotrigin/Valproinsäure

Zum Beitrag „Pharmakotherapeutische Strategien bei der emotional-instabilen Persönlichkeitsstörung vom Borderline-Typ“ von I. Nowak, G. Juckel und M. Brüne (Psychopharmakotherapie 2019;26:128–35):

Der Satz „Lamotrigin induziert den Abbau von Quetiapin, andererseits kann sein Abbau durch Valproinsäure beschleunigt werden.“ (S. 131) ist in Bezug auf die Interaktion Lamotrigin/Valproinsäure leider falsch. Richtig ist: Der Abbau von Lamotrigin wird durch eine gleichzeitige Behandlung mit Valproinsäure *verlangsamt*, sodass es zu erhöhten (bis zu 3-fach) Lamotrigin-Spiegeln kommen kann, da Valproinsäure die Glucuronidierung von Lamotrigin hemmt und dessen Halbwertszeit daher mehr als verdoppelt wird (von ca. 33 h auf ca. 70 h; vgl. Fachinformation).

Wir bitten um Entschuldigung für das Versehen.