

serte sich die Lebensqualität. Das Nebenwirkungsprofil war unter Duloxetin ähnlich wie unter Placebo, dennoch brachen 11% der Studienteilnehmer aus Gruppe A (zuerst Duloxetin) gegenüber 1% aus Gruppe B (zuerst Placebo) die Studie wegen Nebenwirkungen ab.

### Diskussion

Die vorliegende Studie ist die erste Phase-III-Studie, die eine wirksame Therapie bei schmerzhafter CIPN nachweist. Im Vergleich zu anderen Schmerztherapeutika, die bei diabetischer Neuropathie, Fibromyalgie und Arthrose eingesetzt werden, liegt die durchschnittliche Schmerzabnahme von 0,73 im mittleren Bereich (Spanne 0,60–0,98). Klinisch bedeutsam ist außerdem, dass Duloxetin die Leistungsfähigkeit und Lebensqualität deutlich bessert, darüber hinaus ist es relativ sicher und gut verträglich.

Je nachdem, ob Diabetes, Taxane oder Platinverbindungen die Ursache für eine Neuropathie sind, kann der Verletzungsmechanismus am Nerv sehr unterschiedlich sein. Das könnte erklären, warum Duloxetin bei verschiedenen Chemotherapie-Substanzen unterschiedlich wirkt. Ob Duloxetin auch bei anderen Chemotherapeutika wirkt, muss erst noch untersucht werden, ebenso, wie sich eine längerfristige Anwendung von mehr als fünf Wochen auswirkt.

Weshalb trotz eines ähnlichen Nebenwirkungsprofils deutlich mehr Patienten in Gruppe A (11%) die Studie abgebrochen haben als in Gruppe B (1%), erklären sich die Autoren damit, dass unter Duloxetin mehr mittelschwere Nebenwirkungen auftraten als unter Placebo. So haben die Patienten der Gruppe A möglicherweise geahnt, wel-

ches Arzneimittel sie bekommen, und die Studie schneller abgebrochen, wenn die Schmerzabnahme geringer ausfiel als erwartet.

### Fazit

Duloxetin senkt die Schmerzen bei Patienten mit Chemotherapie-induzierter peripherer Neuropathie besser als Placebo und ist mit einer Verbesserung der Lebensqualität verbunden. Explorative Analysen weisen darauf hin, dass Duloxetin bei Platin-induzierter CIPN besser wirkt als bei Taxan-induzierter CIPN.

### Quelle

Smith EM, et al. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309:1359–67.

Dr. Dr. Tanja Neuvians, Ladenburg

## Struktur von Serotoninrezeptoren

### Auf dem Weg zu selektiven 5-HT<sub>1B</sub>-Rezeptoragonisten

Viele Arzneistoffe verursachen durch die nichtselektive Bindung an Rezeptoren oder durch die Aktivierung unterschiedlicher Signaltransduktionswege unerwünschte Wirkungen. Ein Beispiel sind kardiotoxische Nebenwirkungen der Ergotderivate durch die nichtselektive Bindung an 5-HT<sub>2B</sub>-Rezeptoren. Forscher haben nun die Kristallstruktur der Serotoninrezeptoren 5-HT<sub>1B</sub> und 5-HT<sub>2B</sub>, gebunden an verschiedene Agonisten, aufgedeckt. In Verbindung mit computergestützten Modellierungen konnten Unterschiede und Gemeinsamkeiten entdeckt werden, wodurch die Grundlage für die Entwicklung neuer hochselektiver Agonisten geschaffen wurde.

Die Serotoninrezeptor-Familie besteht aus sieben Subfamilien (5-HT<sub>1–7</sub>), von denen 12 Mitglieder G-Protein-gekoppelte Rezeptoren sind. Für eine große Vielfalt von Arzneistoffen ist das serotonerge System ein Hauptangriffspunkt. Darunter befinden sich beispielsweise atypische Antipsychotika, Antimigränemittel, Antiemetika, Arzneistoffe gegen das Reizdarmsyndrom, Anxiolytika und Antidepressiva. Der Einsatz dieser Medikamente birgt jedoch unerwünschte Nebenwirkungen, die zum Beispiel

durch die Interaktion mit verschiedenen Subtypen der Serotoninrezeptoren oder Rezeptoren für andere biogene Amine zustande kommen.

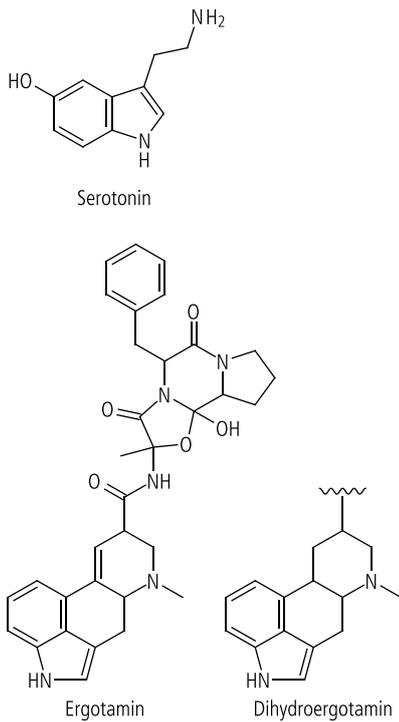
#### Nichtselektive Rezeptorbindung

Der 5-HT<sub>1B</sub>-Rezeptor wird vor allem im kardiovaskulären System und ZNS exprimiert. Im ZNS wirkt der 5-HT<sub>1B</sub>-Rezeptor als inhibitorischer präsynaptischer Rezeptor und moduliert die Freisetzung von Serotonin und vielen anderen Neurotransmittern.

Die Antimigränemittel *Ergotamin* und *Dihydroergotamin* (**Abb. 1**) sind wirksame 5-HT<sub>1B</sub>-Rezeptoragonisten; die nichtgewünschte Aktivierung der 5-HT<sub>2B</sub>-Rezeptoren führt zur bekannten *valvulopathischen Wirkung* (Fibrose der Herzklappen), da interstitielle Fibroblasten in menschlichen Herzklappen reich an Serotonin-Rezeptoren vom Subtyp 5-HT<sub>2B</sub> sind, deren Aktivierung über eine gesteigerte Mitogenese zu einer überschießenden Proliferation führt [1]. Auch die Antiparkinsonmittel *Pergolid* und *Cabergolin* können eine Valvulopathie verursachen, da sie potente 5-HT<sub>2B</sub>-Agonisten sind.

#### Unterschiedliche Signaltransduktion

Zudem können verschiedenen Agonisten an ein und demselben Rezeptor auch unterschiedliche Signaltransduktionswege in Gang setzen (sog. funktionelle Selektivität). Bei den 5-HT<sub>1B</sub>- und 5-HT<sub>2B</sub>-Rezeptoren kann neben dem Hauptsignalweg, der G-Protein-abhängig ist, auch eine alternative Signaltransduktion über  $\beta$ -Arrestine (**Abb. 2**) mit anschließender Aktivierung extrazellulär regulierter Kinasen (ERK) erfolgen und so zur gesteigerten

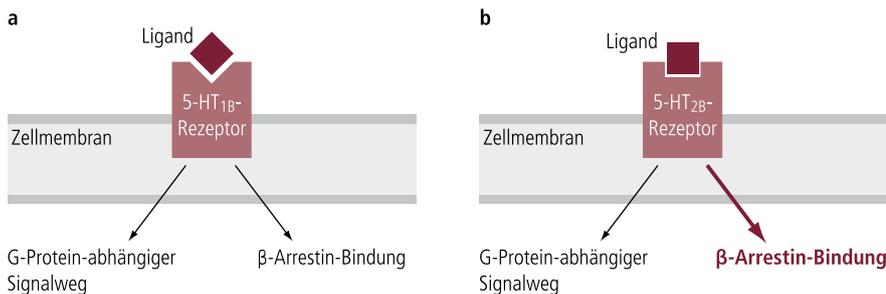


**Abb 1. Endogener Ligand Serotonin und die synthetischen Serotoninrezeptor-Liganden Ergotamin und Dihydroergotamin**

ten Mitogenese mit Herzklappenfibrose führen.

**5-HT<sub>1B</sub>-Rezeptor**

Der 5-HT<sub>1B</sub>-Rezeptor besteht aus einer Alpha-Helix mit sieben Transmembran-Domänen (Abb. 3). Die extrazelluläre Schleife 2 (ECL2) bildet zum Teil die Ligandenbindungstasche und wird durch eine Disulfidbrücke stabilisiert, die bei G-Protein-gekoppelten Rezeptoren hoch konserviert ist. Über der Bindungstasche verläuft ein Teil des N-Terminus, der eine Rolle bei der Ligandenbindung beim 5-HT<sub>1B</sub>-Rezeptor zu haben scheint.



**Abb 2. Funktionelle Selektivität an den Serotoninrezeptoren. a) Keine bevorzugte Signaltransduktion am 5-HT<sub>1B</sub>-Rezeptor durch den Liganden (Ergotamin). b) Bevorzugter beta-Arrestin-Weg durch den Liganden Ergotamin am 5-HT<sub>2B</sub>-Rezeptor**

**Forschungsergebnisse**

Wissenschaftler aus den USA und China haben die Kristallstruktur der humanen Rezeptoren 5-HT<sub>1B</sub> und 5-HT<sub>2B</sub>, gebunden an die Agonisten Ergotamin und/oder Dihydroergotamin, aufgedeckt und miteinander verglichen. Durch diese Strukturinformation und zusätzliche computergestützte Liganden-Docking-Experimente konnte die überlappende Substratspezifität zwischen den beiden Rezeptoren aufgeklärt werden: Beide Rezeptoren verfügen über eine zusätzliche Bindungstasche neben dem Bindungsort für den endogenen Liganden Serotonin. Dort können chemische Gruppen binden, die weiter entfernt von der Indolamin-Gruppe sind und dann vermutlich die Signaltransduktion beeinflussen. Es konnten aber auch entscheidende Unterschiede gefunden werden:

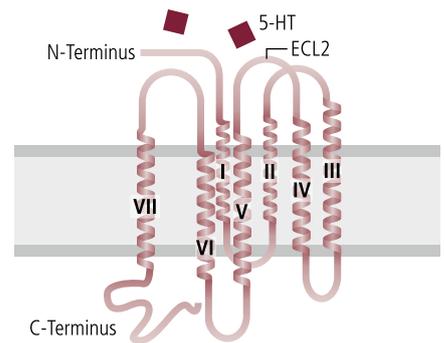
**Unterschiedliche Selektivität**

Im Komplex mit Ergotamin zeigt sich eine große Ligandenbindungstasche, die von den Aminosäuren der Helices III, V, VI, VII und ECL2, die weit in der Transmembrandomäne eingebettet sind, gebildet wird.

Das Ende der Helix V des 5-HT<sub>1B</sub>-Rezeptors ist 3 Angström weiter nach außen gerichtet als das des 5-HT<sub>2B</sub>-Rezeptors. Dadurch entsteht eine vergrößerte, weiter geöffnete Tasche, die die unterschiedliche Selektivität der Rezeptor-Subtypen erklärt.

**Unterschiedliche Signaltransduktion**

Zusätzlich konnte die Struktur beider Rezeptoren in Anwesenheit desselben Liganden (Ergotamin) bestimmt wer-



**Abb 3. Schematische Darstellung des Serotoninrezeptors mit den sieben Transmembrandomänen (I bis VII) und den extrazellulären Schleifen. 5-HT: Serotonin, ECL2: extrazelluläre Schleife 2**

den. Unterschiede in der intrazellulären Domäne, die mit G-Proteinen und Arrestinen interagiert, konnten entdeckt werden.

Eine Stelle betrifft beispielsweise die Verbindung zwischen der extrazellulären Schleife 2 (ECL2) und der Helix V, die beim 5-HT<sub>2B</sub>-Rezeptor durch eine zusätzliche Wasserstoffbrückenbindung und der daraus resultierenden verkürzten Disulfidbrückenbindung zu einer Konformationsänderung an der extrazellulären Spitze der Helix V in der zytoplasmatischen Region führt.

So wird bei der Bindung von Ergotamin an den 5-HT<sub>2B</sub>-Rezeptor die Signaltransduktion über beta-Arrestin bevorzugt, im Gegensatz zur beobachteten Kopplung an G-Proteine beim 5-HT<sub>1B</sub>-Rezeptor.

**Kommentar**

Das CHMP der europäischen Arzneimittelagentur EMA hat Ende Juni eine Anwendungsbeschränkung für Ergotderivat-haltige Arzneistoffe bekannt gegeben [2]. So sollen Dihydroergocristin-, Dihydroergotamin- sowie Nicergolin-haltige Arzneistoffe nicht mehr angewendet werden für die symptomatische Behandlung der chronischen pathologischen kognitiven und neurosensorialen Beeinträchtigung bei älteren Menschen, Zusatzbehandlung der Claudicatio intermittens bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit, Zusatzbehandlung des Raynaud-Syndroms und zur Migräneprophylaxe.

Grund dafür ist eine negative Nutzen-Risiko-Bewertung, da ein erhöhtes Ri-

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.ppt-online.de

siko für eine Fibrose, unter anderem der Herzklappen, und für Vergiftungen (Ergotismus) besteht.

Unterschiede bei den Ligandenbindungseigenschaften der 5-HT-Rezeptoren zwischen Menschen und Nagetieren verhindern eine Extrapolierung der Ergebnisse von Tierversuchen auf den Menschen und erschweren deshalb die Entwicklung selektiver 5-HT-Rezeptoragonisten

Die Forschungsergebnisse der zwei Arbeitsgruppen um Wang et al. und Wacker et al. könnten einen entscheidenden Beitrag leisten, um spezifische

Arzneistoffe zu entwickeln, die selektiv an den 5-HT<sub>1B</sub>-Rezeptor binden oder nur einen bevorzugten Signalweg, beispielsweise die Bindung an G-Proteine, aktivieren. Dadurch könnten unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie eine Valvulopathie, die durch die Bindung an den 5-HT<sub>2B</sub>-Rezeptor zustande kommen, in Zukunft ausgeschlossen werden.

#### Quellen

Wang C et al. Structural basis for molecular recognition at serotonin receptors. *Science* 2013;340:610–4.

Wacker D et al. Structural features for functional selectivity at serotonin receptors. *Science*. 2013;340:615–9.

Palczewski K, Kiser PD. Biochemistry. As good as chocolate. *Science* 2013;340:562–3.

#### Literatur

1. Roth, BL. Drugs and valvular heart disease. *N Engl J Med* 2007;356:6–9.
2. Pressemitteilung der European Medicines Agency. New restrictions on use of medicines containing ergot derivatives. EMA/385266/2013. 28. Juni 2013.

Dr. Tanja Sauße, Stuttgart

## Schizophrenie

### Strategien zur Reduktion des Rezidivrisikos

**Rezidive zu vermeiden, ist eines der wichtigsten Ziele in der Behandlung von Patienten mit Schizophrenie. Obschon effektive atypische Antipsychotika zur Verfügung stehen, sind die Rezidivraten immer noch zu hoch. Der Hauptgrund dafür ist eine unzureichende Adhärenz, die zu Therapieunterbrechungen führt. Eine gute Arzt-Patienten-Beziehung, psychoedukative Verfahren, die Einbeziehung der Angehörigen und der frühzeitige Einsatz langwirksamer injizierbarer Antipsychotika können dazu beitragen, die Therapiekontinuität zu sichern.**

Mit jedem psychotischen Rezidiv verschlechtern sich die Chancen auf eine schnelle und vollständige Remission. Darüber hinaus gefährdet jede neue Episode die berufliche und soziale Integration der Patienten und erhöht die Belastung der Familienangehörigen [1]. Bereits nach der ersten Episode besteht ein hohes Rezidivrisiko. In einer Kohortenstudie entwickelte etwa jeder fünfte der 140 Patienten (20,7%) innerhalb von zwölf Monaten nach der ersten schizophrenen Episode einen Rückfall; nach zwei Jahren stieg die Rückfallrate auf 40,7% und nach drei Jahren auf 65% [2]. Non-Adhärenz war der einzige signifikante Prädiktor für einen Rezidiv in der dreijährigen Beobachtungszeit (Hazard-Ratio [HR] 4,8;  $p < 0,001$ ) [2].

Die prognostische Relevanz einer kontinuierlichen antipsychotischen Behandlung ist durch zahlreiche Studien klar belegt. Schon kurze Therapieunterbrechungen infolge von Non-Adhärenz

oder partieller Adhärenz haben prognostisch ungünstige Auswirkungen. Ein Absetzen der Neuroleptika für die Dauer von nur ein bis zehn Tagen verdoppelt das Risiko für eine Krankenhaus-einweisung (Odds-Ratio [OR] 1,98); eine 30-tägige Unterbrechung erhöht das Hospitalisierungsrisiko um das 4-Fache (OR 3,96) [3].

#### Mangelnde Krankheitseinsicht

Grundstein für den Aufbau einer guten Adhärenz ist die Krankheitseinsicht des Patienten. Eine vertrauensvolle Arzt-Patienten-Beziehung, die Einbeziehung von Angehörigen, Shared-Decision-Making und psychoedukative Maßnahmen können dazu beitragen, dem Patienten Krankheitseinsicht zu vermitteln und seine Therapieadhärenz zu unterstützen [1]. Im Fall der Schizophrenie stellt das Management der Non-Adhärenz den behandelnden Arzt vor eine besondere Herausforderung.

Denn die Ursachen für die mangelnde Compliance sind komplex und umfassen neben psychosozialen Aspekten und unerwünschten Wirkungen der Antipsychotika auch neurobiologische Faktoren. Neuroimaging-Studien deuten darauf hin, dass Verluste an grauer Substanz in temporalen und parietalen Gehirnregionen von Schizophrenie-Patienten mit einer verminderten Krankheitseinsicht (Anosognosie) assoziiert sind [4].

#### Höhere Therapietreue durch Depot-Neuroleptika?

Im Zentrum aller Adhärenz-fördernden Maßnahmen stehen Psychoedukation, Angehörigenarbeit und eine vertrauensvolle Arzt-Patienten-Beziehung [1]. Auch der frühzeitige Einsatz von Depot-Neuroleptika der zweiten Generation kann eine sinnvolle Strategie zur Aufrechterhaltung der Therapiekontinuität darstellen. Mit einer NNT (Number needed to treat) von 4 bis 5 für die Rückfallprävention [5] ermöglichen langwirksame injizierbare Depot-Atypika eine hocheffektive Langzeittherapie (**Abb. 1**).

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit des in den USA zugelassenen Aripiprazol-Depots (400 mg i. m. einmal pro Monat) wurden in einer randomisierten, doppelblinden, Plazebo-kontrollierten Langzeitstudie bei 710 Schizophrenie-Patienten mit einem Rückfall oder einer Symptomverschlechterung untersucht. Während der 52-wöchigen