

phorischen Editorial von Lieberman et al. [4].

Wenn denn also künftige Studien die Ergebnisse von Brannan et al. (2021) bestätigen, dann stünde ein innovativer – von Dopaminrezeptorblockade unabhängiger – Therapieansatz zur Verfügung, der die Entwicklung der pathophysiologischen Theoriebildung und Forschung auf neue Wege lenken würde. Dabei wäre zu berücksichtigen, dass Xanomelin nicht nur M<sub>1</sub>- und M<sub>4</sub>-Agonist ist, sondern auch potenter M<sub>5</sub>-Antagonist und Agonist an 5-HT<sub>1A</sub>- und 5-HT<sub>1B</sub>-Serotoninrezeptoren und Antagonist an 5-HT<sub>2</sub>-Serotoninrezeptoren [4].

Aber was würden diese Studienergebnisse bedeuten? Xanomelin und Trospium genießen als Wirkstoffe keinen Patentschutz mehr. Anwendungspatente dürften von Karuna Therapeutics, dem Sponsor der Studie, gesichert worden sein. Karuna Therapeutics hat der Geschäftswelt für 2021 den Start weiterer Studien im EMERGENT-Programm angekündigt [10].

Eine arzneimittelrechtliche Zulassung könnte für eine fixe Kombination von Xanomelin und Trospium erfolgen, oder nur für Xanomelin in obligater

Kombination mit irgendeinem – auch generischen – Trospium. In beiden Szenarien – Xanomelin hat bisher keine arzneimittelrechtliche Zulassung, Trospium würde im zweiten Szenario als Off-Label-Use eingesetzt – müsste die sog. frühe Nutzenbewertung (§ 35a SGB V) durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) bewältigt werden. Hier müsste sich Xanomelin in Kombination mit Trospium gegen zumindest eines der etablierten Antipsychotika vergleichen. Eine dafür geeignete Studie ist im Entwicklungsprogramm derzeit nicht erkennbar. Blicke die Option des indirekten Vergleichs. Die indirekten Vergleiche sind im Rahmen der frühen Nutzenbewertung weit überwiegend gescheitert, typischerweise wegen Heterogenität der untersuchten Kollektive. Dann hätten wir also ein weiteres Beispiel einer Innovation ohne ökonomischen Mehrwert. Jedoch: wie „schön“ wäre ein neues Antipsychotikum ohne Dopaminrezeptorblockade nach fast 70 Jahren? Zumal man bei einer lebenslangen Krankheit kaum erwarten kann, den „wahren“ Nutzen schon anhand der Zulassungsstudien erkennen zu können?

## Literatur

1. Bodick NC, et al. The selective muscarinic agonist xanomeline improves both the cognitive deficits and behavioral symptoms of Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1997;11(Suppl 4):S16–22.
2. Brannan SK, et al. Muscarinic cholinergic receptor agonist and peripheral antagonist for schizophrenia. *N Engl J Med* 2021;384:717–26. doi: 10.1056/NEJMoa2017015.
3. Fritze J, Elliger T. Pirenzepine for clozapine-induced hypersalivation. *Lancet* 1995;346:1034.
4. Lieberman JA, et al. Cholinergic agonists as novel treatments for schizophrenia: the promise of rational drug development for psychiatry. *Am J Psychiatry*. 2008;165:931–6. doi: 10.1176/appi.ajp.2008.08050769.
5. Mirza NR, et al. Xanomeline and the antipsychotic potential of muscarinic receptor subtype selective agonists. *CNS Drug Rev* 2003;9:159–86. doi: 10.1111/j.1527-3458.2003.tb00247.x.
6. Raedler TJ, et al. Towards a muscarinic hypothesis of schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2007;12:232–46. doi: 10.1038/sj.mp.4001924.
7. Schneider B, et al. Reduction of clozapine-induced hypersalivation by pirenzepine is safe. *Pharmacopsychiatry* 2004;37:43–5.
8. Shannon HE, et al. Xanomeline: a novel muscarinic receptor agonist with functional selectivity for M1 receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 1994;269:271–81.
9. Shekhar A, et al. Selective muscarinic receptor agonist xanomeline as a novel treatment approach for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2008;165:1033–9. doi: 10.1176/appi.ajp.2008.06091591.
10. <https://www.businesswire.com/news/home/20210225005314/en/Karuna-Therapeutics-Reports-Fourth-Quarter-and-Year-End-2020-Financial-Results-and-Provides-General-Business-Update> (Zugriff am 14.04.2021).

## Schizophrenie

# Cariprazin – von der Akutphase bis zur Rezidivprophylaxe

Abdol A. Ameri, Weidenstetten

**In klinischen Studien zur Akut- und zur Langzeittherapie führte der Einsatz des atypischen Antipsychotikums Cariprazin zu einer schnellen Kontrolle akuter positiver Symptome sowie zu einer für den Langzeitverlauf relevanten Verbesserung von Negativsymptomen. Das bietet die Möglichkeit, verschiedene Symptomausprägungen der Schizophrenie im stationären und ambulanten Setting effektiv zu behandeln, wie in einer von Recordati veranstalteten virtuellen Pressekonferenz ausgeführt wurde.**

Das atypische Antipsychotikum Cariprazin (Reagila®) ist seit mehr als drei Jahren zur Behandlung von er-

wachsenen Patienten mit Schizophrenie zugelassen [5]. Durch sein spezifisches Rezeptorbindungsprofil unterscheidet

es sich von anderen Antipsychotika. Als erstes und bisher einziges D<sub>3</sub>-selektives, D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub>-partialagonistisches, atypisches Antipsychotikum hat der Wirkstoff eine höhere Affinität zum Dopamin-D<sub>3</sub>- als zum -D<sub>2</sub>-Rezeptor [7, 9]. Zu histaminergen, adrenergen und cholinergen Rezeptoren hat Cariprazin keine oder nur eine geringe Affinität [7, 9]. Die besonderen pharmakologischen Eigenschaften bieten breite Einsatzmöglichkeiten von der Kontrolle der akuten Positivsymptomatik im stationären Setting bis hin zur Rezidivprophylaxe in der ambulanten Weiterbehandlung. Ausgehend von der empfohlenen Startdosis von 1,5 mg/Tag kann die Dosis abhängig vom individuellen Ansprechen in 1,5-mg-Schritten bis zur zugelassenen Tageshöchstdosis von 6,0 mg gesteigert werden [5].

## Wirksamkeit bei akuten Exazerbationen der Schizophrenie

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

## Erfolgreiche Rezidivprophylaxe und Verbesserung der Negativsymptomatik

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

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

### Quelle

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

### Literatur

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

3. Durgam S, et al. Cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia: a fixed-dose, phase 3, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2015;76:1574–82.
4. Durgam S, et al. Long-term cariprazine treatment for the prevention of relapse in patients with schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Schizophr Res* 2016;176:264–71.
5. Fachinformation Reagila®; Stand: Dezember 2017.
6. Kane JM, et al. Efficacy and safety of cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia: results from an international, phase III clinical trial. *J Clin Psychopharmacol* 2015;35:367–73.
7. Kiss B, et al. Cariprazine (RGH-188), a dopamine D<sub>3</sub> receptor-preferring, D<sub>3</sub>/D<sub>2</sub> dopamine receptor antagonist-partial agonist antipsychotic candidate: in vitro and neurochemical profile. *J Pharmacol Exp Ther* 2010;333:328–40.
8. Németh G, et al. Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2017;389:1103–13.
9. Stahl SM. Drugs for psychosis and mood: unique actions at D<sub>3</sub>, D<sub>2</sub>, and D<sub>1</sub> dopamine receptor subtypes. *CNS Spectr* 2017;22:375–84.

## COVID-19 und MS

### Die meisten Verläufe sind mild

Dr. Maja M. Christ, Stuttgart

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

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

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

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

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

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