

mit einem Suizidversuch. Ein kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation ist allerdings sehr unwahrscheinlich. Durch die Injektion des Arzneimittels ist gewährleistet, dass die Therapie auch tatsächlich erfolgt. Bei oraler Migräne-Prophylaxe besteht häufig eine

schlechte Compliance und Adhärenz. Die Ergebnisse dieser Studie müssen jetzt noch in einer großen Phase-III-Studie repliziert werden, wobei diese mit hoher Wahrscheinlichkeit mit der niedrigen Dosis von TEV-48125 durchgeführt werden wird.

Quelle

Bigal ME, et al. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of chronic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet Neurol* 2015;14:1091–100.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen

Schizophrenie

Brexpiprazol lindert Positiv- und Negativsymptome

In zwei Placebo-kontrollierten doppelblinden Zulassungsstudien mit identischem Design erhielten Patienten mit einer akuten Schizophrenie über sechs Wochen einmal täglich eine feste Dosis von Brexpiprazol. Primärer Wirksamkeitsparameter war die Änderung des Scores der Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) vom Einschluss bis zum Endpunkt. Sekundäre Parameter waren unter anderen die Änderungen der Scores der Positiv- und Negativ-Subskala der PANSS und des Scores der Clinical Global Impression Scale, Teil Schweregrad der Erkrankung (CGI-S). In beiden Studien führte eine tägliche Dosis von 4 mg – in einer der Studien auch von 2 mg/Tag – im Vergleich mit Placebo zu einer signifikanten Reduktion des PANSS-Scores. Auch die meisten der sekundären Parameter, darunter die Scores der PANSS-Subscales, änderten sich im Vergleich zu Placebo signifikant. Die Behandlung erwies sich als gut verträglich. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen in allen Behandlungsgruppen waren Insomnie, Kopfschmerz und Agitation.



Mit einem Kommentar von Priv.-Doz. Dr. Dieter Angersbach, Wolfratshausen

Eine zufriedenstellende Behandlung der Schizophrenie erfordert neben einer guten Verträglichkeit eine breitgefächerte Symptomkontrolle. Die neueren, sogenannten atypischen Antipsychotika sind zwar verträglicher als die älteren Substanzen, wirken jedoch vorwiegend gegen positive Symptome. Weiterhin haben auch sie zum Teil beeinträchtigende Nebenwirkungen, zum Beispiel Gewichtszunahme, Sedierung, QTc-Intervall-Verlängerung oder extrapyramidal-motorische Störungen (EPMS). Es besteht daher weiterhin der Bedarf nach neuen Substanzen mit einem breiten Wirkungsspektrum und guter Verträglichkeit.

Brexpiprazol (Abb. 1) ist auf der strukturellen und pharmakologischen Basis von Aripiprazol entwickelt worden, hat also eine ähnliche Struktur

und ist – wie die Ausgangssubstanz – ein partieller Agonist des Serotonin(5-HT)_{1A}- und des Dopamin-D₂-Rezeptors sowie ein Antagonist des 5-HT_{2A}- und des Noradrenalin- $\alpha_{1B/2C}$ -Rezeptors. Im Vergleich mit Aripiprazol zeigt Brexpiprazol jedoch einen partiellen Agonismus mit einer geringeren intrinsischen Aktivität auf den D₂-Rezeptor und ist ein stärkerer 5-HT_{2A}-Rezeptor-Antagonist. Brexpiprazol hat also ein geringeres Potenzial, Dopamin-induzierte unerwünschte Wirkungen wie Akathisie, Schlaflosigkeit oder Ruhelosigkeit hervorzurufen. Aufgrund des partiellen D₂-Agonismus sind weniger Dopamin-ant-

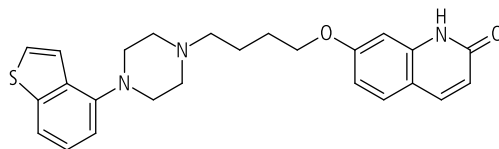


Abb. 1. Brexpiprazol

agonistische Effekte, wie EPMS oder tardive Dyskinesie, zu erwarten als bei einem vollen Antagonisten.

Brexpiprazol wurde im Juli 2015 von der FDA in den USA zur Behandlung der Schizophrenie und als Zusatztherapie zu einem Antidepressivum zur Behandlung der Major Depression zugelassen. Das Ziel der beiden vorliegenden Placebo-kontrollierten Phase-III-Studien war die Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit dreier fester Dosen von Brexpiprazol (Studie I: 1, 2 und 4 mg/Tag; Studie II: 0,25, 2 und 4 mg/Tag) im Vergleich zu Placebo. Die Studien wurden von 64 bzw. 65 Zentren in Amerika, Europa und Asien durchgeführt: Studie I von Juli 2011 bis Januar 2014, Studie II von August 2011 bis Dezember 2013.

Methoden

Eingeschlossen wurden stationäre Patienten im Alter von 18 bis 65 Jahren mit der DSM-IV-TR-Diagnose einer Schizophrenie und einer akuten Exazerbation. Ausgeschlossen waren Patienten mit der ersten Episode einer Schizophrenie, mit einer weiteren Achse-I-Erkrankung, tardiver Dyskinesie, schwerer Akathisie und mit Substanzmissbrauch in der Vorgeschichte. Die Studien waren in drei Phasen unterteilt: eine 2-wöchige Screening-Phase, eine 6-wöchige doppelblinde Behandlungsphase und eine Nachbeobachtungszeit von 30 Tagen. Die geeigneten Patienten wurden im Verhältnis 2:3:3:3 (Studie I) bzw. 1:2:2:2 (Studie II) randomisiert auf die vier Behandlungsgruppen (3 Brexpiprazol-Dosen + Placebo) aufgeteilt. Es wurde erwartet, dass die niedrigste Dosis (0,25 mg/Tag bzw. 1 mg/Tag Brexpiprazol) unwirksam sein würde, deshalb wurden diesen

Kontrollgruppen weniger Patienten zugeteilt. Die Patienten in der 2-mg- und 4-mg-Gruppe begannen mit der Einnahme von 1 mg/Tag. Die Dosis wurde an Tag 5 auf 2 mg und an Tag 8 auf 4 mg/Tag erhöht. Primärer Wirksamkeitsparameter war die Änderung des Scores der PANSS vom Einschluss bis zum Endpunkt (Woche 6). Sekundäre Parameter waren unter anderen die Änderungen der Scores der Clinical Global Impression Scale, Bereiche Schweregrad und Besserung (CGI-S und CGI-I) und die Änderung der Scores der PANSS-Positiv- und PANSS-Negativ-Subskala vom Einschluss bis Woche 6.

Zur Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit gehörten unter anderen die Erfassung unerwünschter Ereignisse, körperliche Untersuchungen, Laboruntersuchungen und EKG. EPMS wurden mithilfe der Simpson Angus Scale (SAS), Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS) und der Barnes Akathisia Rating Scale (BARS) beurteilt.

Ergebnisse

Patienten

In Studie I wurden 674 Patienten randomisiert (Placebo n=184, Brexpiprazol 1 mg n=120, 2 mg n=186 und 4 mg n=184), in Studie II waren es 636 Patienten (Placebo n=178, Brexpiprazol 0,25 mg n=87, 2 mg n=180 und 4 mg n=178). Es beendeten jeweils mehr Brexpiprazol- als Placebo-Patienten die Studie (Studie I: 67,5, 69,4 und 70,7 vs. 64,1%; Studie II: 62,2, 68,1 und 67,2 vs. 59,2%). In beiden Studien waren die Patienten deutlich krank. Der mittlere PANSS-Score lag bei Einschluss zwischen 93,3 und 96,3 (Studie I) bzw. zwischen 93,4 und 95,9 (Studie II), der mittlere Score der CGI-S-Skala zwischen 4,9 und 5 bzw. zwischen 4,8 und 4,9.

Wirksamkeit

In beiden Studien änderte sich der primäre Wirksamkeitsparameter, die Abnahme des PANSS-Scores vom Einschluss bis Woche 6, im Vergleich zu Placebo signifikant. In Studie I war nur

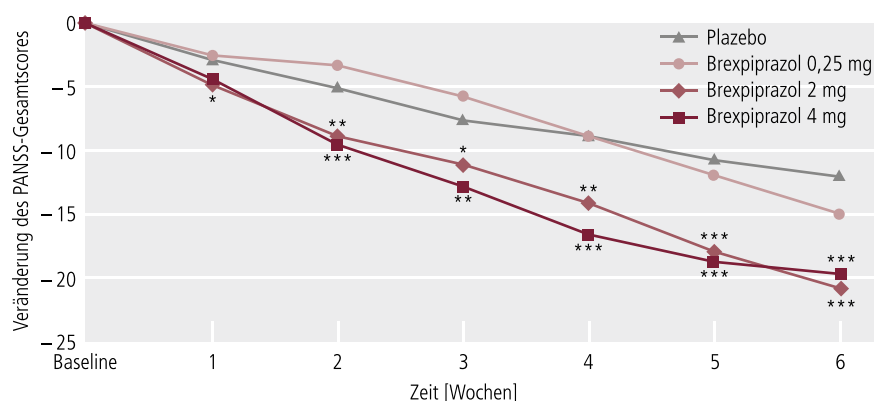


Abb. 2. Mittlere Änderungen des PANSS-Scores bei Patienten mit einer Schizophrenie unter der Behandlung mit drei festen Brexpiprazol-Dosen oder Placebo; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ (jeweils Brexpiprazol vs. Placebo) [Correll et al.]

die Behandlung mit 4 mg/Tag der Placebo-Behandlung statistisch überlegen ($p = 0,0022$), während die Ergebnisse in der 1-mg- bzw. 2-mg-Gruppe nur numerisch, aber nicht statistisch besser waren als in der Placebo-Gruppe. In Studie II war sowohl die Behandlung mit 2 mg/Tag ($p < 0,0001$) als auch mit 4 mg/Tag ($p = 0,0006$) der Placebo-Behandlung signifikant überlegen (Abb. 2).

Auch die Änderungen in den sekundären Wirksamkeitsparametern im Vergleich zu Placebo waren in Studie I nur unter 4 mg/Tag signifikant:

- CGI-S-Score, $p = 0,0015$
- CGI-I-Score, $p = 0,0009$
- PANSS Positive Subscore, $p = 0,0166$
- PANSS Negative Subscore, $p = 0,0231$

In Studie II waren sowohl 2 mg/Tag als auch 4 mg/Tag wirksamer als Placebo:

- CGI-S-Score: 2 mg, $p = 0,006$; 4 mg, $p = 0,002$
- CGI-I-Score: 2 mg, $p = 0,0002$; 4 mg, $p = 0,0004$
- PANSS Positive Subscore: 2 mg, $p = 0,003$; 4 mg, $p = 0,001$

- PANSS Negative Subscore: 2 mg = 0,0007; 4 mg, $p = 0,007$

Verträglichkeit

In den Brexpiprazol-Gruppen traten in Studie I mehr und in Studie II weniger unerwünschte Wirkungen auf als in der Placebo-Gruppe (Tab. 1). In beiden Studien gab es unter Brexpiprazol weniger Abbrüche wegen unerwünschter Wirkungen als unter Placebo. Akathisie trat meist innerhalb der ersten drei Behandlungswochen auf, hatte einen milden bis mäßigen Schweregrad und führte in keiner der Studien zu einem Behandlungsabbruch. Die durchschnittliche Gewichtszunahme war mäßig. Anzeichen einer Stoffwechselstörung traten nicht auf. Ebenso blieb das EKG unauffällig. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen waren Insomnie, Kopfschmerz und Agitiertheit in Studie I und Kopfschmerz, Insomnie und Agitiertheit in Studie II (Tab. 1).

Nach Ansicht der Autoren zeigten die Studien die gute Wirksamkeit und Verträglichkeit einer täglich einmaligen Gabe von 4 mg (in Studie II auch 2 mg)

Tab. 1. Verträglichkeitsdaten zu Brexpiprazol

Parameter	Studie I (Kane et al.)		Studie II (Correll et al.)	
	Brexpiprazol (1–4 mg/Tag)	Placebo	Brexpiprazol (0,25–4 mg/Tag)	Placebo
Unerwünschte Wirkungen (UAW)	56,7–63,0 %	55,4 %	48,9–56,7 %	62,0 %
Studienabbruch wegen UAW	5,9–9,2 %	12,0 %	8,2–13,3 %	17,4 %
Akathisie	4,2–6,5 %	7,1 %	0–7,2 %	2,2 %
Gewichtszunahme	1,23–1,89 kg	0,35 kg	1,28–1,45 kg	0,42 kg
Insomnie	12,5–15,2 %	14,7 %	8,3–8,9 %	9,8 %
Kopfschmerz	7,5–10,8 %	14,7 %	9,3–12,2 %	8,2 %
Agitiertheit	7,1–8,6 %	7,1 %	4,4–7,2 %	10,3 %

Brexpiprazol im Vergleich zu Placebo bei einer akuten Verschlechterung der Schizophrenie.



Kommentar

Die beiden Studien wurden mit einem nahezu identischen Design durchgeführt. Die Ergebnisse sind ebenso fast identisch und zeigen übereinstimmend, dass 4 mg/Tag Brexpiprazol eine wirksame Dosis bei Schizophrenie ist. In Studie II waren 2 mg ebenso wirksam. Die Effektstärke beträgt in dieser Studie 0,36 bis 0,41 für den PANSS-Score, und die Number needed to treat (NNT) für eine Besserung ($\geq 30\%$ Besserung des PANSS-Scores und CGI-I-Score

von 1 und 2) war 6 für 2 mg und 7 für 4 mg. Das ist im indirekten Vergleich mit ähnlichen Studien mit anderen Antipsychotika eher durchschnittlich. Leider war kein direkter Vergleich mit einer aktiven Vergleichssubstanz vorgesehen. Hier wäre besonders der Vergleich mit Aripiprazol von Interesse gewesen, da er hätte zeigen können, ob die pharmakologischen Modifikationen der Ausgangssubstanz auch zu einer Änderung des klinischen Profils geführt haben. Ein Nachteil für die Übertragung der Ergebnisse auf den klinischen Alltag ist die Patientenselektion in diesen Studien, nämlich der Einschluss von Patienten ohne jegliche psychische Begleiterkrankung. Da es sich aber um

Zulassungsstudien handelt, ist es verständlich, die Untersuchung der Wirksamkeit der Prüfsubstanz allein auf die Symptome der Schizophrenie zu beschränken.

Quellen

Kane JM, et al. A multicenter, randomized, double-blind, controlled phase 3 trial of fixed-dose brexpiprazole for the treatment of adults with acute schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2015;164:127–35.

Correll CU et al. Efficacy and safety of brexpiprazole for the treatment of acute schizophrenia: A 6-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2015;172:870–80.

Priv.-Doz. Dr. Dieter Angersbach,
Wolfratshausen

Altersdepression

Methylphenidat verbessert die antidepressive Wirksamkeit von Citalopram

In einer Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie wurden die Behandlungserfolge bei älteren Patienten mit einer Major Depression in drei Behandlungsgruppen verglichen: Methylphenidat (MPH) plus Placebo, Citalopram plus Placebo und Citalopram plus MPH. Primärer Wirksamkeitsparameter war die Änderung des Scores der Hamilton Depression Rating Scale (HAMD) vom Einschluss bis zum Endpunkt (Woche 16). Weiterhin wurden die Verbesserungen anhand der Clinical Global Impression Scale, Teil Verbesserung (CGI-I) beurteilt. Mit Citalopram plus MPH war die Änderung signifikant größer als mit Citalopram plus Placebo ($p=0,02$) oder MPH plus Placebo ($p=0,005$). Auch der CGI-I-Score verbesserte sich unter Citalopram plus MPH signifikant stärker als in den beiden anderen Gruppen (jeweils $p=0,001$).



Mit einem Kommentar von Priv.-Doz. Dr. D. Angersbach, Wolfratshausen

Ältere Patienten scheinen eine geringere Ansprechrate bei der antidepressiven Therapie zu zeigen als jüngere, das heißt, sie haben niedrige Remissions- und Responderaten und eine höhere Rückfallquote. Weiterhin ist eine Altersdepression häufig mit kognitiven Störungen verbunden, die dann auch zu Beeinträchtigungen der Alltagsaktivität führen. In der vorliegenden Studie wurde die Wirksamkeit einer Kombinationsbehandlung von Citalopram, einem selektiven Serotonin-

Wiederaufnahmehemmer (SSRI), und Methylphenidat im Vergleich zur Einzelgabe der beiden Wirkstoffe untersucht. Methylphenidat setzt zentralnervös Adrenalin und Dopamin frei und hemmt auch deren Wiederaufnahme. Die Substanz zeigte eine Wirksamkeit in der Verbesserung exekutiver Dysfunktionen, wie Aufmerksamkeitsdefizit und Apathie, und war auch in einigen wenigen offenen und kontrollierten Studien in der Behandlung der Altersdepression wirksam. Die vorliegende

Studie wurde in der Zeit von August 2008 bis September 2012 durchgeführt.

Methoden

Eingeschlossen wurden Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren mit einer aktuellen Episode einer unipolaren depressiven Erkrankung nach DSM-IV-TR-Kriterien, einem HAMD-24-Score von ≥ 16 (mäßig krank) und einem Score bei der Mini-Mental State Examination (MMSE) von ≥ 26 (keine bis leichte Demenz). Ausschlusskriterien waren psychiatrische Erkrankungen in der Vorgeschichte (außer Depression), ernsthafte, nicht kontrollierte körperliche Erkrankungen sowie akutes suizidales und gewaltbereites Verhalten. Die Einnahme psychotroper Medikamente innerhalb von zwei Wochen vor Einschluss war nicht erlaubt. Primäre Wirksamkeitsparameter waren die Änderung des HAMD-Scores vom Einschluss bis zum Endpunkt (Woche 16) und die Response-Rate ($\geq 50\%$ Reduktion des HAMD-Scores) in Woche 4. Zu den sekundären Wirksamkeitsparametern zählte die Beurteilung der Apathie mithilfe der Apathy Evaluation Scale. Des Weiteren wurden die kognitiven Leistungen beim Einschluss und am Endpunkt eingeschätzt. Sie umfassten unter anderen Sprachverständnis (Boston naming test, Verbal fluency