

durch Übergebrauch von Medikamenten werden getrennt publiziert.

Quelle

Lipton RB, et al. Efficacy and safety of eptinezumab in patients with chronic migraine: PROMISE-2. *Neurology* 2020;94:e1365–e77.

Literatur

1. Detke HC, et al. Galcanezumab in chronic migraine: The randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. *Neurology* 2018;91:e2211–e21.
2. Diener HC, et al. New therapeutic approaches for the prevention and treatment of migraine. *Lancet Neurol* 2015;14:12.
3. Diener HC, et al. Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne, S1-Leitlinie

[https://www.dgn.org/leitlinien]. Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2018.

4. Silberstein SD, et al. Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. *N Engl J Med* 2017;377:2113–22.
5. Tepper S, et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2017;16:425–34.

Schizophrenie

Wirksamkeit von Lumateperon in der Akuttherapie

Dr. Barbara Kreutzkamp, Hamburg

Lumateperon ist eine neuartige Antipsychotikum mit modulierenden Effekten auf die Serotonin-, Dopamin- und Glutamat-Neurotransmission bei weitgehend fehlender Interaktion mit histaminergen und muskarinergen Rezeptorsystemen. In einer Phase-III-Studie zur antipsychotischen Akuttherapie erwies sich Lumateperon gegenüber Placebo als wirksam und sicher. Daten zur Langzeitanwendung fehlen noch.

Antipsychotika sind unverzichtbare Arzneimittel für die Schizophrenie-Therapie, die vor allem belastende Positivsymptome wie Halluzinationen und Wahn wirksam bekämpfen. Negativsymptome sowie Beeinträchtigungen bei Kognition und Sozialfunktion werden dagegen mit den bisher verfügbaren Substanzen noch nicht ausreichend adressiert.

Differenzierter sieht es beim Nebenwirkungsspektrum aus. Bei einigen Substanzen herrschen unerwünschte Effekte bei Motorik und Prolactin-Spiegel vor, bei anderen Gewichtszunahme und ungünstige Einflüsse auf kardiometabolische Parameter. Gerade in der antipsychotischen Langzeittherapie fallen solche Nebenwirkungen stark ins Gewicht und beeinflussen Morbidität und Mortalität der Schizophrenie-Patienten. Wird eine neues Antipsychotikum entwickelt, stehen vor allem die bisher noch nicht optimal abgedeckten Aspekte im Vordergrund.

Das gilt auch für den neuen Wirkstoff *Lumateperon*. Die Substanz wirkt als potenter Serotonin-5-HT_{2A}-Antagonist, als

Partialagonist an präsynaptischen Dopamin-D₂-Rezeptoren und Antagonist an postsynaptischen D₂-Rezeptoren, als D₁-rezeptorabhängiger Glutamat-Modulator und als Serotonin-Wiederaufnahmehemmer. Lumateperon moduliert also die Serotonin-, Dopamin- und Glutamat-Neurotransmission, interagiert aber kaum mit nebenwirkungsrelevanten histaminergen und muskarinergen Rezeptorsystemen.

In einer Phase-III-Studie wurden Wirksamkeit und Sicherheit einer vierwöchigen Lumateperon-Therapie bei Schizophrenie-Patienten mit einer akuten Exazerbation untersucht.

Studiendesign

In die randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie waren 450 erwachsene Schizophrenie-Patienten mit einer akuten psychotischen Exazerbation einbezogen. In einer 1:1:1-Randomisierung erhielten sie 42 und 28 mg Lumateperon (in Form von 60 oder 40 mg Lumateperon-Tosylat) oder Placebo einmal täglich über vier Wochen. Primärer Studienendpunkt war die Ver-

änderung des Gesamtscores der Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) von Studienbeginn bis zum Tag 28 im Vergleich zu Placebo. Wichtigster sekundärer Endpunkt war der Clinical Global Impression-Severity of Illness-Score (CGI-S).

Ergebnisse

Der PANSS-Score zu Behandlungsbeginn betrug 89,8 (Standardabweichung [SD] 10,3), der CGI-S 4,8 (0,6). Für die präspezifizierte modifizierte Intention-to-treat-Analyse der Wirksamkeit wurden die Daten von 435 Patienten berücksichtigt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen hatten und von denen valide Daten aus der Baseline-Visite und mindestens einer Folgevisite vorlagen. Nach 28 Tagen hatte sich der *PANSS-Score* gegenüber dem Ausgangswert wie folgt gebessert (ausgedrückt als Least-Square-Means [LSM]):

- -14,5 mit 42 mg Lumateperon
- -12,9 mit 28 mg Lumateperon
- -10,3 mit Placebo

Das ergab für die 42-mg-Dosierung von Lumateperon eine LSM-Differenz des PANSS-Scores gegenüber Placebo (primärer Endpunkt) von -4,2 (95%-Konfidenzintervall [KI] -7,8 bis -0,6; p=0,02; Effektstärke [ES] -0,3).

Beim CGI-S ergab sich eine LSM-Differenz von -0,3 (95%-KI -0,5 bis -0,1; p=0,003; ES -0,4). Damit erfüllte die 42-mg-Dosierung bei PANSS und CGI-S die Zielvorgaben einer signifikanten Überlegenheit gegenüber Placebo.

Die Dosierung von 28 mg Lumateperon schnitt im Vergleich zu Placebo lediglich im CGI-S signifikant besser ab.

Die Sicherheitsdaten von Lumateperon waren über den Behandlungszeitraum von vier Wochen unauffällig; es wurden weder signifikante motorische, kardio-metabolische noch endokrinologische Veränderungen festgestellt. Ebenso ergab sich kein klinisch relevanter Unterschied bei der Gewichtsveränderung (Lumateperon 42 mg +0,9 kg, 28 mg +0,6 kg, Placebo +0,7 kg).

Diskussion und Fazit der Studienautoren

Lumateperon 42 mg einmal täglich reduziert den PANSS-Gesamtscore bei Patienten mit einer akuten schizophrenen Psychose innerhalb von 28 Tagen deutlich stärker als Placebo mit einem Wirkungseintritt innerhalb der ersten Woche. Die Kurzzeittherapie war gut verträglich, motorische Nebenwirkun-

gen sowie Gewichtszunahme bzw. kardiovaskuläre und endokrinologische Effekte lagen auf Placebo-Niveau.

Die Ergebnisse bestätigen die Befunde einer vorangegangenen 4-Wochen-Studie mit 42 mg Lumateperon, die eine vergleichbare Wirksamkeit wie unter der Gabe von 4 mg Risperidon sowie eine Überlegenheit gegenüber Placebo ergab.

Verbesserungen zeigten sich in der vorliegenden Phase-III-Studie für die 42-mg-Dosis auch bei Psychopathologie und sozialer Funktionsfähigkeit, hingegen zeigten die Scores der Calgary Depression Scale for Schizophrenia innerhalb der 28 Tage keine signifikanten Veränderungen im Vergleich zu Placebo.

Insgesamt sind die Ergebnisse ermutigend, resümieren die Autoren. Aufgrund

des neuartigen Wirkungsmechanismus könnte Lumateperon bei Wirksamkeit und vor allem Sicherheit eine Alternative für bisherige Antipsychotika in der Schizophrenie-Therapie bieten. Um dies zuverlässiger beurteilen zu können, müssen allerdings die Ergebnisse längerer Studien abgewartet werden [1].

Quelle

Correll CU, et al. Efficacy and safety of lumateperon for treatment of schizophrenia. A randomized clinical trial. JAMA Psychiatry published online January 8, 2020; doi:10.1001/jamapsychiatry.2019.4379. 2020;77:349–58.

Literatur

1. Kantrowitz JT. The potential role of lumateperone—Something borrowed? Something new? JAMA Psychiatry 2020;377:343–4.

Schizophrenie



Prüfung von SEP-363856, einem TAAR1- und 5-HT_{1A}-Rezeptoragonisten, in der Akuttherapie

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen
Mit einem Kommentar des Autors

SEP-363856 ist ein neuer antipsychotischer Wirkstoff, der nicht an den Dopamin-D₂-Rezeptor bindet. In einer vierwöchigen randomisierten Studie führte er bei Schizophrenie-Patienten mit einer akuten psychotischen Episode zu einer stärkeren Reduktion des PANSS(Positive and negative syndrome)-Gesamtscores gegenüber dem Ausgangswert als Placebo. Längere und größere Studien sind notwendig, um die Wirkungen und Nebenwirkungen von SEP-363856 und die Wirksamkeit im Vergleich zu klassischen und atypischen Antipsychotika bei Patienten mit Schizophrenie zu bestätigen.

Die Schizophrenie hat eine weltweite Prävalenz von 1%. Nachdem 1952 die antipsychotische Wirkung von Chlorpromazin entdeckt worden war, kam der Durchbruch für die Therapie der Schizophrenie mit der Entwicklung von Haloperidol durch Paul Janssen in Belgien.

Die klassischen Antipsychotika wirken als Antagonisten am Dopamin-D₂-Rezeptor. Sie haben eine gute Wirkung auf Halluzinationen und positive psychotische Symptome. Allerdings haben sie nur eine geringe Wirkung auf die Negativsymptome wie Apathie und die verminderte emotionale Expressivität.

Viele Vertreter der zweiten Generation der Antipsychotika haben zusätzlich eine antagonistische Wirkung am Serotonin-5-HT_{2A}-Rezeptor. Antipsychotika der zweiten Generation unterscheiden sich von denen der ersten Generation durch eine geringere Rate an extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen, bringen aber zum Teil neue Nebenwirkungen mit sich.

Ein Vergleich von 32 oral verfügbaren Antipsychotika für die akute Behandlung von Erwachsenen mit einer Schizophrenie zeigte keine großen Wirksamkeitsunterschiede der untersuchten Substanzen [1]. Die wesentlichen Unterschiede zeigten sich bei den unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Es besteht aber weiterhin ein großer Bedarf für neue antipsychotisch wirksame Arzneimittel mit einem verbesserten Nebenwirkungsprofil.

SEP-363856 ist eine neu entwickelte Substanz, die nicht auf Dopamin-D₂-Rezeptoren wirkt, sondern eine agonistische Aktivität am TAAR1-Rezeptor (Trace amine-associated receptor 1; **Kasten**) und am 5-HT_{1A}-Rezeptor aufweist.