

Indikationserweiterung für Lumateperon?

Julia Pieper, Bonn

Im vergangenen Jahr wurde Lumateperon von der FDA für die Behandlung der Schizophrenie zugelassen. Nun soll das neuartige Antipsychotikum für eine weitere Indikation eingesetzt werden: depressive Episoden im Rahmen einer bipolaren Erkrankung. Eine erste klinische, doppelblinde Phase-III-Studie zeigt vielversprechende Ergebnisse.

Es werden zwei Typen der bipolaren Erkrankung unterschieden: Beim Typ I treten sowohl manische als auch depressive Phasen im Wechsel auf, während Typ II vor allem durch depressive Episoden in Verbindung mit hypomanischen Phasen gekennzeichnet ist. Betroffene Patienten sind in ihrem Alltag eingeschränkt, ihre Lebensqualität ist häufig beeinträchtigt. Behandlungsoptionen sind kaum vorhanden und mit unerwünschten Wirkungen wie kardiometabolischen Entgleisungen oder extrapyramidal-motorischen Störungen (EPMS) verbunden.

Mit Lumateperon wurde 2020 in den USA ein neuartiges Antipsychotikum für die Behandlung der Schizophrenie zugelassen. Die Substanz hat ein eigenes Rezeptorprofil: Lumateperon wirkt als potenter Serotonin-5-HT_{2A}-Antagonist, hat zudem partialagonistische Wirkung an präsynaptischen Dopamin-D₂-Rezeptoren und wirkt antagonistisch an postsynaptischen D₂-Rezeptoren. Außerdem fungiert die Substanz als D₁-Re-

zeptor-abhängiger Glutamat-Modulator und Serotonin-Wiederaufnahmehemmer. Ein Vorteil ist, dass Lumateperon kaum an histaminerge oder muskarinerge Rezeptoren bindet. Damit treten typische Nebenwirkungen kaum bis gar nicht auf (z. B. kardiometabolisch). In einer aktuellen Phase-III-Studie wurde nun die Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten mit einer depressiven Episode im Zusammenhang mit einer bipolaren Erkrankung untersucht.

Design der Studie

Es wurde eine 6-wöchige Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie in sechs verschiedenen Ländern durchgeführt. In die Studie eingeschlossen wurden Patienten, die sich im Rahmen einer bipolaren Erkrankung Typ I oder II in einer mindestens als mittelschwer eingestuft depressiven Episode befanden. Diese durfte nicht länger als sechs, musste aber seit mindestens zwei Wochen bestehen. In einer 1:1-Randomisierung erhielten die Teilnehmer entweder einmal täglich

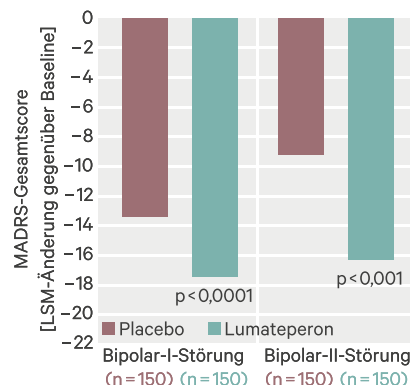


Abb. 1. Wirksamkeit von Lumateperon auf die Depressionssymptome in Abhängigkeit vom Typ der Bipolarstörung [nach Calabrese et al.]; MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale

42 mg Lumateperon peroral als Kapsel oder ein Placebo. Endpunkte waren Änderungen an Tag 43 auf der Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS; primärer Endpunkt) sowie der Clinical Global Impressions Scale-Bipolar Version-Severity Scale (CGI-BP-S; wesentlicher sekundärer Endpunkt).

Ergebnisse

Von 377 behandelten Patienten beendeten 333 die 6-wöchige Behandlungsdauer. 79,8% der eingeschlossenen Patienten hatten eine Bipolar-I-Erkrankung. Der mittlere MADRS-Score vor Therapie lag bei 30,5, der mittlere CGI-BP-S-Depression-Subscore bei 4,6. Die Behandlung mit Lumateperon reduzierte den MADRS-Score signifikant (Tab. 1), erste Effekte traten schon ab Tag 8 auf und hielten bis zum Ende des Beobachtungszeitraums an. Bei beiden Typen

Tab. 1. Ergebnisse zur Wirksamkeit von Lumateperon im Vergleich zu Placebo [nach Calabrese et al.]

| | Lumateperon (n = 188) | Placebo (n = 188) | Effekt |
|------------------------------------|-----------------------|-------------------|------------|
| MADRS-Gesamtscore (prim. Endpunkt) | -16,7 (SD 0,69) | -12,1 (SD 0,68) | p < 0,0001 |
| CGI-BP-S-Gesamtscore | -3,5 (SD 0,17) | -2,5 (SD 0,17) | p < 0,0001 |
| CGI-BP-S-Depressions-Subscore | -1,8 (SD 0,09) | -1,3 (SD 0,09) | p < 0,0001 |
| MADRS-Ansprechrage | 51,1% | 36,7% | p < 0,001 |
| MADRS-Remissionsrate | 39,9% | 33,5% | p = 0,018 |

KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; CGI-BP-S: Clinical Global Impressions Scale-Bipolar Version-Severity Scale



Es stand in der PPT

Schizophrenie: Wirksamkeit von Lumateperon in der Akuttherapie. Psychopharmakotherapie 2020;27:165-6.

der Bipolarstörung war Lumateperon dem Placebo signifikant überlegen, sowohl in Bezug auf den MADRS-Score (Abb. 1) als auch beim CBI-BP-S-Gesamtscore und Subscore für Depression. Lumateperon wurde gut vertragen: Schläfrigkeit und Übelkeit waren die einzig relevanten Nebenwirkungen. EPMS traten nur bei einem Patienten mit EPMS in der Vorgeschichte auf. Es gab keine relevanten Veränderungen der kardiometabolischen oder endokrinologischen Parameter. Einschränkungen der Studie sind die kurze Studiendauer und der Ausschluss

bestimmter Patientengruppen (z. B. therapieresistente Patienten). Die Effektivität weiterer Dosierungen von Lumateperon wurde in dieser Studie nicht untersucht.

Positiver Ausblick

Lumateperon verbessert depressive Symptome bei Patienten mit schweren depressiven Episoden bei bipolarer Erkrankung signifikant bei einem überschaubaren Nebenwirkungsprofil.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie scheinen das Vorhaben der entsprechenden Indikationserweiterung zu un-

terstützen. Besonders für Patienten mit Typ-II-Erkrankung dürfte Lumateperon eine interessante Alternative sein, da aktuell nur Quetiapin für diese Indikation zugelassen ist, was eine höhere Rate an unerwünschten Wirkungen aufweist.

Quelle

Calabrese JR, et al. Efficacy and safety of lumateperone for major depressive episode associated with bipolar I or bipolar II disorder: a phase 3 randomized placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* published online Sep 23, 2021; doi: 10.1176/appi.ajp.2021.20091339.

Schizophrenie und Brustkrebs

Brustkrebsrisiko unter Prolactin-erhöhenden Antipsychotika

Sonja Zikeli, Stuttgart

Das Mamma-Karzinom ist die häufigste Krebserkrankung bei Frauen. Im Falle einer vorliegenden Schizophrenie erhöht sich das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung zusätzlich. In einer finnischen Fall-Kontroll-Studie wurde untersucht, ob die Behandlung mit Antipsychotika in Abhängigkeit von ihrem jeweiligen Potenzial, die Prolactinkonzentration zu erhöhen, das Brustkrebsrisiko zusätzlich erhöht.

An der Regulation der Prolactinsynthese ist das dopaminerge System beteiligt. Antipsychotika, die den D₂-Rezeptor blockieren und folglich zu einer Hyperprolaktinämie führen, werden mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko assoziiert. Neben gesteigerten Prolactin-Konzentrationen tragen zahlreiche weitere Risikofaktoren wie Adipositas, Diabetes mellitus, Rauchverhalten, Anzahl der Kinder und eine niedrigere Stillrate dazu bei, dass das Brustkrebsrisiko bei an Schizophrenie erkrankten Frauen weiter steigt. In der Fall-Kontroll-Studie wurde der Hypothese nachgegangen, dass Prolactinspiegel-erhöhende Antipsychotika ein dosisabhängiges erhöhtes Risiko für das Mamma-Karzinom darstellen, wohingegen Arzneistoffe, die die Prolactin-

konzentration nicht beeinflussen, keine Steigerung des Brustkrebsrisikos zur Folge haben.

Methoden

Für die Datenerhebung wurden landesweite finnische Behandlungs-, Verschreibungs- und Krebsdiagnoseregister herangezogen. Das jeweilige Krankheitsbild der Probandinnen wurde anhand des ICD-Codes identifiziert, wobei nur histologisch gesicherte Krebsdiagnosen eingeschlossen wurden. Für die primäre Expositionsmessung wurden die untersuchten Antipsychotika folgendermaßen klassifiziert: Antipsychotika, die den Prolactinspiegel steigern, nicht erhöhen oder keinen eindeutigen Effekt haben. Diese Gruppen wurden anschlie-

ßend hinsichtlich ihrer Expositionsdauer weiter eingeteilt (<1 Jahr, 1–4 Jahre, ≥5 Jahre). Als sekundäre Expositionsmessung wurde die Summe der Tagesdosen (DDD [defined daily dose]) aller Antipsychotika herangezogen, die von einer Person bis zu dem Zeitpunkt der Brustkrebsdiagnose angewendet wurden.

Studiendesign und Studienteilnehmerinnen

Aus einer Kohorte von 30 785 Patientinnen im Alter von 18 bis 85 Jahren, die im Zeitraum 1972 bis 2014 die Diagnose Schizophrenie erhalten hatten, wurden diejenigen Patientinnen identifiziert, die zwischen 2000 und 2017 zusätzlich Brustkrebs entwickelt hatten. Zu den Ausschlusskriterien gehörten jede vorausgegangene Krebsdiagnose mit Ausnahme des weißen Hautkrebs, der Erhalt eines Spenderorgans, eine Brustamputation oder HIV-Diagnose. Der Fallgruppe von 1069 Frauen mit einer Erstdiagnose von invasivem Brustkrebs nach der Erstdiagnose Schizophrenie wurde eine Kontrollgruppe aus 5339 Patientinnen ohne Brustkrebserkrankung gegenübergestellt, die den Patientinnen der Fallgruppe nach Alter und Krankheitsdauer entsprachen. Für alle Fallpatientinnen lagen Medikationsdaten für mindestens fünf Jahre vor der Krebsdiagnose vor.