

schen Ländern mit finanzieller Unterstützung durch die Europäische Kommission durchgeführt.

Die Patienten waren bei Einschluss im Durchschnitt 73 Jahre alt, hatten seit 1,7 Jahren eine Alzheimer-Diagnose und wiesen im standardisierten Mini-Mental-State-Test einen Score von knapp über 20 auf. Sie nahmen 18 Monate lang morgens eine Kapsel mit 8 mg Nilvadipin retard (n=247) oder Placebo (n=251).

Der kognitive Status wurde nach 13, 52 und 78 Wochen erhoben. Ko-primärer Endpunkt war die Veränderung des ADAS-cog-12-Scores (12-Item Alzheimer disease assessment scale – cognitive subscale) und der Clinical Dementia Rating Scale Sum of Boxes (CDR-sb). Der ADAS-cog-12-Score stieg in beiden Gruppen von durchschnittlich 34,5 auf 41,9 nach 78 Wochen. Der CDR-sb stieg in der Nilvadipin-Gruppe von 5,34 auf 8,72, in der Placebo-Gruppe

von 5,17 auf 8,38. Auch im sekundären Endpunkt Disability Assessment for Dementia (DAD) war kein statistisch signifikanter Unterschied nachweisbar.

Quelle

Lawlor B, et al. for the NILVAD study group. Nilvadipine in mild to moderate Alzheimer disease: A randomised controlled trial. PLoS Med 2018;15(9): e1002660. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002660> (Zugriff am 08.11.2018).

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk,
Stuttgart

Antipsychotika

Partielle Dopamin-D₂-Rezeptoragonisten in der Schizophrenietherapie

Zur Behandlung von Patienten mit Schizophrenie steht ein breites Spektrum an Antipsychotika der ersten und zweiten Generation zur Verfügung, die eine effektive Symptomkontrolle und Rezidivprophylaxe ermöglichen. Dennoch besteht auch weiterhin ein hoher medizinischer Bedarf an neuen und besser verträglichen Wirkstoffen, die eine stärker individualisierte und auf die persönlichen Bedürfnisse der Patienten ausgerichtete Behandlung ermöglichen. Ein vielversprechender Kandidat mit einem komplexen pharmakodynamischen Profil ist Brexpiprazol.

Die Ziele bei der Behandlung von Patienten mit Schizophrenie gehen heute über die Symptomkontrolle und Vermeidung von psychotischen Rückfällen hinaus. Im Rahmen einer individualisierten und personalisierten Therapie sind der Erhalt oder die Verbesserung des psychosozialen Funktionsniveaus, des subjektiven Wohlbefindens und der Lebensqualität weiter in den Fokus gerückt [3]. Aktuelle Erhebungen deuten darauf hin, dass aus der Sicht vieler Patienten – neben der Reduktion der Symptomatik und erneuter Krankenhauseinweisungen – *funktionsbezogene Aspekte* die wichtigsten Therapieziele sind, wie der Erhalt der Selbstständigkeit, familiäre und soziale Beziehungen, Interesse an Hobbys und Beruf, die Fähigkeit wieder klar denken zu können und Emotionen zu erleben [1]. Eine aktuelle Online-Befragung von Schizophrenie-Patienten, die mit Antipsychotika der zweiten Generation behandelt wurden, hat ergeben, dass sich die meisten

von ihnen durch die Nebenwirkungen der Medikamente in ihren Alltagsfunktionen beeinträchtigt fühlen. Sedierende Nebenwirkungen wurden von bis zu 80% der Befragten berichtet und waren damit noch häufiger als Gewichtszunahme, Unruhe und Schlaflosigkeit mit jeweils etwa 60% [6]. Daher besteht noch ein hoher Bedarf an neuen Therapieoptionen mit einem pharmakologischen Profil, das Symptomkontrolle ermöglicht, ohne gleichzeitig die Funktionalität und die Lebensqualität der Patienten durch Nebenwirkungen zu beeinträchtigen.

Weniger D₂-Blockade, bessere Verträglichkeit

Dass Antipsychotika neben einer Symptomreduktion auch die aus Patientensicht relevanten funktionellen Beeinträchtigungen verbessern können, zeigen die Daten der prospektiven, randomisierten QUALIFY-Studie zum Vergleich von *Aripiprazol* in

einmal monatlich zu injizierender Depot-Formulierung und Paliperidonpalmitat (jeweils einmal monatlich): In der Subgruppe der jüngeren Patienten (≤35 Jahre), nicht aber bei den >35-Jährigen, zeigte sich in Bezug auf die mit der Heinrichs-Carpenter-Quality-of-Life-Skala (QLS) erfassten Lebensqualität eine signifikante Überlegenheit von Aripiprazol [5].

Grundlage für das günstige Wirkprofil von Aripiprazol ist vermutlich das besondere Rezeptorbindungsprofil. Aripiprazol ist das erste Antipsychotikum, das als partieller Agonist an Dopamin-D₂- und an Serotonin-5-HT_{1A}-Rezeptoren sowie als 5-HT_{2A}-Antagonist wirkt. D₂-Partialagonisten wie Aripiprazol oder Brexpiprazol modulieren die dopaminerge Aktivität im Gehirn, ohne sie vollständig zu blockieren – ein wesentlicher Unterschied gegenüber vollen D₂-Rezeptorantagonisten, der zur insgesamt besseren Verträglichkeit beiträgt. Die Blockade der D₂-Rezeptoren in den Basalganglien und der Hypophyse erklärt die typischen Nebenwirkungen von Antipsychotika wie extrapyramidal-motorische Symptome (EPS) und Prolactin-Anstieg.

Brexpiprazol ist ein neuer Wirkstoff mit einer im Vergleich zu Aripiprazol geringeren intrinsischen Aktivität am D₂-Rezeptor, einer stärkeren partialagonistischen Wirkung am 5-HT_{1A}-Rezeptor und einer ebenfalls stärkeren antagonistischen Wirkung am 5-HT_{2A}-Rezeptor [4]. In einer Langzeitstudie über 52 Wochen reduzierte Brexpiprazol (1–4 mg/Tag) die Rückfallrate über

52 Wochen um 71 % gegenüber Placebo (Hazard-Ratio 0,292; 95%-Konfidenzintervall 0,16–0,55; $p < 0,0001$) [2]. Die antipsychotische Wirksamkeit ging mit einer ebenfalls signifikanten Verbesserung der Funktionsfähigkeit (erfasst mit der GAF-Skala [Global assessment of functioning]) und einer mit Placebo vergleichbaren Nebenwirkungsrate einher [2]. In den USA ist Brexpiprazol unter dem Handelsnamen Rexulti® seit Juli 2015 zur Behandlung von Schizophrenie und als Zusatztherapie von Depressionen zugelassen.

Quelle

Prof. Dr. Christoph Correll, Berlin, Prof. Dr. Diane McIntosh, Vancouver/Kanada, Prof. Dr.

Rajiv Tandon, Gainesville/USA, Prof. Dr. David Taylor, London/UK, Satellitensymposium „Dopamine D₂ partial agonists in the treatment of schizophrenia – finding the right balance“, veranstaltet von Otsuka Pharma und Lundbeck im Rahmen des 31. ECNP-Kongress, Barcelona, Spanien, 8. Oktober 2018.

Literatur

1. Bridges JF, et al. Quantifying the treatment goals of people recently diagnosed with schizophrenia using best-worst scaling. *Patient Prefer Adherence* 2018;12:63–70.
2. Fleischhacker WW, et al. Efficacy and safety of brexpiprazole (OPC-34712) as maintenance treatment in adults with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2017;20:11–21.
3. Hassan A, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines

for biological treatment of schizophrenia, part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. *World J Biol Psychiatry* 2013;14:2–44.

4. Maeda K, et al. Brexpiprazole I: in vitro and in vivo characterization of a novel serotonin-dopamine activity modulator. *J Pharmacol Exp Ther* 2014;350:589–604.
5. Naber D, et al. Qualify: a randomized head-to-head study of aripiprazole once-monthly and paliperidone palmitate in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res* 2015;168:498–504.
6. Tandon R, et al. Impact of side effects due to second-generation antipsychotics on the functioning of patients with schizophrenia: an observational patient centered web survey. 6th Biennial SIRS Conference 2018; Poster F.56.

Abdol A. Ameri,
Weidenstetten

Postpartale Depression

Brexanolon zur Behandlung der Wochenbettdepression

Etwa 10 bis 15% der Frauen erleiden nach der Entbindung eine postpartale Depression. Diese bedarf einer Behandlung. Ein neuer Wirkstoff ist Brexanolon, der sich in zwei Phase-III-Studien als wirksam im Vergleich zu Placebo gezeigt hat.

Wochenbettdepressionen erkennen

Ein kurzzeitiges Stimmungstief innerhalb von 10 Tagen nach der Entbindung, der sogenannte Baby-Blues, ereilt etwa 50 bis 80% der frischgebackenen Mütter [1]. Dieser ist nicht behandlungsbedürftig und verschwindet in der Regel nach wenigen Stunden oder Tagen wieder.

Anders die postpartale Depression; diese äußert sich in langanhaltenden Symptomen und sollte behandelt werden, weil sie mit erhöhter Morbidität bei Mutter und Kind einhergeht. Die Symptome (z. B. Antriebslosigkeit, Stimmungsschwankungen, Traurigkeit, Konzentrationsschwierigkeiten, Schlafstörung) sind die gleichen wie bei einer Depression, die in jeder anderen Lebenslage auftreten kann.

Postpartale Depressionen werden jedoch häufig nicht diagnostiziert, da die Betroffenen sich schämen und Schuldgefühle darüber empfinden, die Zeit nach der Geburt ihres Kindes nicht als Zeit voller Glück zu empfinden [1].

Körperlich können diese postpartalen Depressionen beispielsweise in Stillproblemen (neben unspezifischen Symptomen wie Kopfschmerzen oder Magen-Darm-Beschwerden) oder Desinteresse gegenüber dem Kind bzw. Vernachlässigung des Neugeborenen resultieren.

Neuer Wirkstoff Brexanolon

Brexanolon ist ein allosterischer Modulator an GABA_A-Rezeptoren. Es handelt sich um den Progesteron-Metaboliten Allopregnanolon, der als Einschlusskomplex mit einem Beta-Cyclodextrin in einer wasserlöslichen, infusionsfähigen Form vorliegt. Brexanolon wurde in zwei Phase-III-Studien zur Behandlung moderater bis schwerer postpartaler Depressionen gegen Placebo getestet.

Studiendesign

In die Studien eingeschlossen wurden Frauen zwischen 18 und 45 Jahren mit postpartaler Depression, bei denen die

Entbindung maximal sechs Monate zurücklag. Diese mussten mindestens einen HAM-D-17-Gesamtscore (17-item Hamilton Rating Scale for Depression) von 26 in Studie 1 aufweisen bzw. einen Wert von 20 bis 25 in Studie 2. Ausschlusskriterien waren unter anderem Abhängigkeit von einer Dialyse, Anämie sowie einige psychische Erkrankungen (z. B. Schizophrenie, Bipolarstörung)

Die Patientinnen wurden 1:1:1 (Studie 1; $n = 138$) bzw. 1:1 (Studie 2; $n = 108$) randomisiert und erhielten eine einzelne Infusion über 60 Stunden:

- 90 µg/kg Brexanolon pro Stunde (BRX90)
- 60 µg/kg Brexanolon pro Stunde (BRX60) (nur in Studie 1)
- Placebo

Danach wurde als primärer Endpunkt die Verbesserung des HAM-D-17-Scores ausgewertet. Es schloss sich ein Follow-up von 30 Tagen an.

Studienergebnisse

In verschiedenen Dosierungen resultierte die Gabe von Brexanolon in einer signifikanten Abnahme des HAM-D-Scores gegenüber Placebo.

In Studie 1 nahm der HAM-D-17-Wert in der BRX60-Gruppe gegenüber Placebo um 5,5 Punkte mehr ab (–19,5 vs. –14 Punkte; 95%-Konfidenzintervall [KI] –8,8 bis –2,2; $p = 0,0013$).