

Kurzberichte aus der  
internationalen medizinischen Literatur  
und von Kongressen

## Negativsymptome bei Schizophrenie

### Cariprazin wirksamer als Risperidon

**Negativsymptome von Patienten mit Schizophrenie ließen sich mit dem neuen atypischen Neuroleptikum Cariprazin wirksamer behandeln als mit Risperidon. Außerdem verbesserte sich das psychosoziale Funktionsniveau. Das Nebenwirkungsprofil beider Therapiemethoden war vergleichbar. So lautet das Ergebnis einer kürzlich im Lancet veröffentlichten Studie.**

An Schizophrenie Erkrankte leiden neben den gut bekannten *Positivsymptomen* (z. B. Wahnvorstellungen, Halluzinationen) häufig auch an *Negativsymptomen* wie Antriebslosigkeit, Anhedonie, Alogie oder Schwierigkeiten, sozial zu interagieren und kommunizieren. Diese Negativsymptome stehen in einem engen Zusammenhang mit Langzeitmorbidity, sozialer Isolation, erheblichen sozialen und ökonomischen Kosten sowie Arbeitslosigkeit. Während die Positivsymptome der Schizophrenie mit herkömmlichen antipsychotischen Wirkstoffen relativ gut behandelt werden können, trifft dies auf die Negativsymptome nicht zu.

Cariprazin (**Abb. 1**) ist ein neues atypisches Neuroleptikum, das von der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA zur Behandlung der Schizophrenie sowie zur Akutbehandlung manischer oder gemischter Episoden bei bipolaren Störungen vom Typ I zugelassen wurde (Vraylar®). Im Mai 2017 hat das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) auf Antrag der Firma Gedeon Richter die Zulassung zur Behandlung der Schizophrenie bei Erwachsenen unter dem Handelsnamen Reagila® empfohlen.

Die Substanz wirkt als partieller Agonist an D<sub>2</sub>- und D<sub>3</sub>-Rezeptoren sowie am Serotonin-Rezeptor 5-HT<sub>1A</sub>. Im Unterschied zu den herkömmlichen Antipsychotika weist Cariprazin eine um das Zehnfache höhere Affinität

für D<sub>3</sub>- als D<sub>2</sub>-Rezeptoren in vitro sowie eine ausgewogene In-vivo-Besetzung von sowohl D<sub>2</sub>- und D<sub>3</sub>-Rezeptoren bei Ratten und Menschen auf. Der Dopamin-D<sub>3</sub>-Rezeptor wird als wichtig für die Regulierung der Stimmung und Wahrnehmung angesehen. Erste Studienergebnisse lassen vermuten, dass Cariprazin auch zur Behandlung von Negativsymptomen der Schizophrenie, Dysphorie und kognitiven Störungen geeignet sein könnte. Diese pharmakologischen Eigenschaften, ebenso wie die Affinität von Cariprazin für den 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor boten eine günstige Voraussetzung, das neue Neuroleptikum als Monotherapie für Negativsymptome einer Schizophrenie zu testen.

#### Studienziel und -design

Ziel der vorliegenden Studie war es, die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Cariprazin bei Schizophrenie-Patienten mit vorherrschenden und länger andauernden Negativsymptomen zu untersuchen.

Durchgeführt wurde die randomisierte, doppelblinde Phase-IIIb-Studie zwischen Mai 2013 und November 2014 an 66 Studienzentren (hauptsächlich Krankenhäuser, Universitätskliniken sowie eine kleine Anzahl privater Praxen) in elf europäischen Ländern. Rekrutiert wurden Erwachsene in einem Alter zwischen 18 und 65 Jahren, die seit mehr als zwei Jahren an einer stabilen Schizophrenie mit vorherrschenden Negativsymptomen erkrankt waren, wel-

che über länger als sechs Monate andauern mussten. 533 Patienten wurden gescreent. Von ihnen wurden 461 randomisiert im Verhältnis 1:1 für eine 26-wöchige Monotherapie auf zwei Studienarme mit fixem oralem Dosierungsschema aufgeteilt:

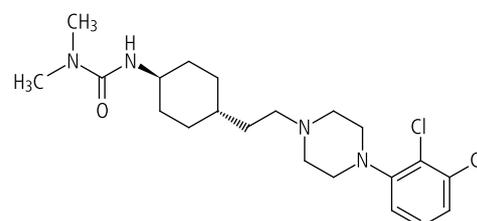
- Cariprazin (3 mg, 4,5 mg [Zieldosis] oder 6 mg täglich); n=230
- Risperidon (3 mg, 4 mg [Zieldosis] oder 6 mg täglich); n=231

Die vorherige antipsychotische Therapie wurde in den ersten zwei Wochen heruntertitriert und am Tag 14 ganz abgesetzt.

Primärer Endpunkt war die Veränderung vom Ausgangswert bis in Woche 26 oder dem Ende der Behandlung auf der PANSS-FSNS-Skala (Positive and negative syndrome scale factor score for negative symptoms), mit der die Schwere der Symptome bei Schizophrenie bestimmt werden kann. Analysiert wurde sie in einer modifizierten Intention-to-treat-Population von Patienten, die innerhalb von fünf Tagen nach Erhalt der letzten Studiendosierung bewertet werden konnten.

Als sekundärer Endpunkt wurde der PSP-Score (Personal and social performance scale) herangezogen; eine höhere Punktzahl steht hierbei für ein besseres soziales Verhalten und Funktionen.

In die Sicherheitsanalyse waren alle Patienten eingeschlossen, die mindestens eine Dosis einer Studienmedikation erhalten hatten. Ausgewertet wurden 460 Probanden, einer brach die Studie vor der Einnahme ab.



**Abb. 1.** Cariprazin

### Studienergebnis

In die modifizierte Intention-to-treat-Population waren 227 (99%) von 230 Patienten aus der Cariprazin-Gruppe und 229 (99%) von 230 Probanden aus dem Risperidon-Arm eingeschlossen. Jeweils 178 (77%) der Patienten aus den Studiengruppen beendeten die 26-wöchige Therapiedauer. Dabei beliefen sich die mittleren Tagesdosen für Cariprazin auf  $4,2 \pm 0,6$  mg und für Risperidon auf  $3,8 \pm 0,4$  mg; die mittlere Behandlungsdauer für beide Wirkstoffe betrug 182 Tage.

Die Einnahme von Cariprazin ging mit einer größeren Veränderung auf der PANSS-FSNS-Skala einher als die Einnahme von Risperidon (-8,90 Punkte für Cariprazin gegenüber -7,44 Punkte für Risperidon; Unterschied -1,46; 95%-Konfidenzintervall [KI] -2,39 bis -0,53;  $p=0,0022$ ; Effektgröße 0,31).

Auch im Hinblick auf den sekundären Endpunkt, die Veränderungen auf

der PSP-Gesamtskala vom Ausgangsbis zum Endpunkt, ergab sich für Cariprazin eine bessere Wirksamkeit als für Risperidon (14,30 Punkte für Cariprazin versus 9,66 für Risperidon; Unterschied 4,63; 95%-KI 2,71–6,56;  $p<0,0001$ ; Effektgröße 0,48).

Die therapiebedingten Nebenwirkungen fielen für beide Studienarme ähnlich aus. Zu den häufigsten zählten Insomnie, Akathisie, eine Verschlechterung der Schizophrenie, Kopfschmerzen und Angstgefühle. Betroffen waren 123 (54%) Patienten unter Cariprazin sowie 131 (57%) unter Risperidon. Ein Todesfall in der Risperidon-Gruppe stand in keinem Zusammenhang mit der Studienmedikation.

### Fazit der Studienautoren

In der vorliegenden Studie konnten mit dem neuen atypischen Neuroleptikum Cariprazin länger bestehende Negativsymptome bei Schizophrenie-Pa-

tienten effizienter behandelt werden als mit Risperidon, einem anderen Vertreter von Antipsychotika der zweiten Generation. Zudem ließ sich auch eine deutlichere Verbesserung des psychosozialen Funktionsniveaus feststellen. Statistisch signifikant war dieser Vorteil von Cariprazin bereits nach 14 Behandlungswochen. Für das komplexe Krankheitsbild der Schizophrenie, insbesondere für die bislang nur schwer behandelbaren Negativsymptome, scheint mit Cariprazin eine neue, Erfolg versprechende Behandlungsoption zur Verfügung zu stehen.

### Quelle

Németh G, et al. Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double blind, controlled study. *Lancet* 2017;389:1103–13.

Dr. Barbara Ecker-Schlippf,  
Holzgerlingen

## Schizophrenie

### Aripiprazol-Lauroxil verringert Agitiertheit und Feindseligkeit

In einer zwölfwöchigen Doppelblindstudie erhielten Patienten mit einer akuten Exazerbation der Schizophrenie intramuskuläre Injektionen von 441 mg oder 882 mg Aripiprazol-Lauroxil oder Placebo. Primärer Wirksamkeitsparameter war die Änderung des Scores der Positive and Negative Syndroms Scale (PANSS) vom Einschluss bis zum Endpunkt. Die Daten dieser Studie wurden nun in einer Post-hoc-Analyse ausgewertet, um die Effekte von Aripiprazol-Lauroxil auf Agitiertheit und Feindseligkeit der Patienten zu zeigen. Dazu wurden das Merkmal „Feindseligkeit“ der PANSS und der PANSS Excited Component Score (PANSS-EC) einer Analyse unterzogen. Beide Scores nahmen in den Aripiprazol-Gruppen signifikant deutlicher ab als in der Placebo-Gruppe.

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

Aggressives feindseliges Verhalten ist bei Patienten mit Schizophrenie während einer akuten Phase verbreitet und erhöht das Risiko zur Gewalttätigkeit. In früheren Untersuchungen zeigte sich Besserung unter oralem Aripiprazol, wie es schien unabhängig von der allgemeinen antipsychotischen Wirk-

samkeit. Langwirksame zur Injektion geeignete Antipsychotika haben in der Behandlung von aggressivem, feindseligem Verhalten den Vorteil, dass die Nichtbeachtung von Einnahmever-schriften oraler Medikamente umgangen wird. *Aripiprazol-Lauroxil* wurde von der amerikanischen FDA im Okto-

ber 2015 als Depotpräparat zur Behandlung der Schizophrenie bei erwachsenen Patienten zugelassen; für Europa scheint noch kein Zulassungsantrag gestellt worden zu sein. Aripiprazol-Lauroxil ist ein Prodrug, das nach intramuskulärer Injektion langsam freigesetzt und durch enzymatische Hydrolyse in das pharmakologisch aktive Aripiprazol umgewandelt wird. Da die Bildung von Aripiprazol sehr verzögert erfolgt, wird bei Beginn einer Behandlung eine begleitende Einnahme von oralem Aripiprazol empfohlen.

So wurde auch in der randomisierten Doppelblindstudie verfahren, in der die Wirksamkeit von Aripiprazol-Lauroxil bei akut exazerbierter Schizophrenie im Vergleich zu Placebo nachgewiesen wurde [1]. Die Studie wurde zwischen Dezember 2011 und März 2014 in sieben Ländern durchgeführt (USA, Bulgarien, Malaysia, Philippinen, Rumänien, Russland und Ukraine). In der Post-hoc-Analyse der Studie wurden die Effekte von Aripiprazol-Lauroxil auf Anzeichen und Symptome feindsel-