

Antipsychotika

Aripiprazol geeignet in Schwangerschaft und Stillzeit?

Wie für andere psychoaktive Wirkstoffe liegen für die Einnahme von Aripiprazol in Schwangerschaft und Stillzeit keine endgültigen Beweise für eine völlige Unbedenklichkeit vor. Neuere Sicherheitsdaten sprechen jedoch dafür, dass der mögliche Nutzen bei Patientinnen mit Schizophrenie oder bipolaren Störungen die möglichen Risiken aufwiegen könnte.

Wenn Frauen unter der Therapie mit Antipsychotika schwanger werden oder während Schwangerschaft oder Stillzeit wegen einer neu aufgetretenen psychischen Störung eine antipsychotische Therapie benötigen, stellt sich die schwierige Frage, ob das bereits eingesetzte Antipsychotikum unbedenklich weiter verwendet werden kann beziehungsweise welcher Wirkstoff am besten geeignet ist. Aus ethischen Gründen liegen für Antipsychotika in Schwangerschaft und Stillzeit keine prospektiven, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien vor. Sicherheitsdaten werden deshalb zum Beispiel aus Fallberichten, Registern und prospektiven Langzeitbeobachtungen gewonnen.

Einer Analyse von US-amerikanischen Krankenkassendaten zufolge wurden zwischen 2001 und 2010 konstant in rund 0,1% der Schwangerschaften Erstgenerations-Antipsychotika eingesetzt, während die Prävalenz für den Einsatz von Zweitgenerations-Antipsychotika von 0,4% auf 1,3% stieg. Am häufigsten verordnet wurden Quetiapin und Aripiprazol.

Für den partiellen Dopamin-2-Agonisten *Aripiprazol* (Abilify®) liegen bislang nur wenige Sicherheitsdaten für die reproduktive Phase vor. Man weiß aber, dass Frauen unter Antipsychotika weniger fruchtbar sind als Kontrollen, was teilweise durch die *Hyperprolaktinämie* infolge der Medikation bedingt ist. Aripiprazol erhöht jedoch die Prolactinspiegel kaum, sodass die Wahrscheinlichkeit, während einer Aripiprazol-Einnahme schwanger zu werden, vermutlich höher ist als bei anderen Antipsychotika.

Studienziel und -design

Ziel der vorliegenden Studie war es, anhand einer systematischen Literatursuche kritisch die Sicherheit von Aripiprazol während der Schwangerschaft, Geburt und Stillzeit zu evaluieren, um Empfehlungen für praktische Ärzte geben zu können. Dafür wurden die Datenbanken von PubMed, PsychInfo und Cochrane Library nach folgenden Suchparametern durchforstet: Schwangerschaft, schwanger, Gestation, Missbildung, perinatal, Reproduktion, Organogenese, Geburt, Stillen, Laktation, perinatal, Geburtshilfe und Aripiprazol. Einbezogen wurden Berichte, die folgende vordefinierten Kriterien erfüllten:

- Veröffentlichung in englischer Sprache in einer Zeitschrift mit Peer-Review
- Klar definierte Anwendung von Aripiprazol während der Schwangerschaft und/oder Stillzeit und/oder nach der Geburt
- Fallbericht, Fallserien, prospektive, retrospektive oder Querschnittstudien

Außerdem wurden Gesundheitsbehörden in den USA und Europa wegen Informationen über Aripiprazol in der reproduktiven Phase konsultiert und alle Referenzen der ausgewählten Artikel überprüft.

Studienergebnis

Insgesamt wurden 549 Publikationen aus dem Zeitraum 1995 bis 2017 gefunden. Nach Ausschluss von 153 Duplikaten und 176 Arbeiten, die ihrem Titel zufolge als ungeeignet erschienen, wurden aus den verbleibenden 220 Abstracts nach vertiefter Prüfung schließ-

lich 93 Titel in die qualitative Synthese eingeschlossen. Es wurden keine randomisierten Placebo-kontrollierten Studien gefunden, aber relativ große prospektive Studien, große Datenbank-Studien, mehrere Fallberichte und Fallstudien.

In Tiermodellen, insbesondere bei Ratten und Kaninchen, wurden Abnormalitäten wie geringeres Gewicht des Fötus, Skelettanomalien, verzögerte Skelettverknöcherung, Hodenhochstand, Zwerchfellhernie und Tod des Fötus nur beobachtet, wenn Aripiprazol oral oder intravenös in Dosen verabreicht wurden, die ein *Vielfaches über der empfohlenen Dosis beim Menschen* lagen.

Aufgrund dieser Ergebnisse hat die amerikanische Food and Drug Administration Aripiprazol in die Schwangerschaftskategorie C eingestuft; dies bedeutet, dass Reproduktionsstudien an Tieren auf die Möglichkeit für Nebenwirkungen auf den Fötus schließen lassen, es aber für den Menschen noch keine adäquaten und gut kontrollierten Studien gibt, ein möglicher Nutzen der Medikation jedoch trotz eventueller Risiken den Einsatz bei Schwangeren rechtfertigen könnte.

Die aktuelle Auswertung der gefundenen Humanstudien ließ *keine teratogenen Effekte* von Aripiprazol in der *frühen und mittleren Schwangerschaft* beim Menschen vermuten. Allerdings war die statistische Aussagekraft zu gering, um eine endgültige Bewertung vorzunehmen.

Auch in der *späten Schwangerschaftsphase* sowie *prä- und postnatal* zeigten sich unter Aripiprazol nicht häufiger Komplikationen als unter anderen Antipsychotika der zweiten Generation. Allerdings gibt es von Neugeborenen, die im dritten Trimenon Antipsychotika ausgesetzt waren (darunter auch Aripiprazol), Berichte über Entzugs- oder extrapyramidale Symptome, einschließlich Essstörungen, Hypertonie, Hypotonie, Tremor, Agitation, Schläfrigkeit, Atemnot, Anomalien im Muskeltonus und perinatale Herzrhythmusstörungen.

In der *Muttermilch* ist Aripiprazol in einem relativ niedrigen Milch-zu-Plas-

ma-Verhältnis vorhanden. Obwohl ein Risiko für eine induzierte Schläfrigkeit des Säuglings nicht ausgeschlossen werden kann, lassen die verfügbaren Fälle keine Rückschlüsse auf schwerwiegende Nebenwirkungen zu.

Fazit der Studienautoren

Antipsychotika der zweiten Generation, darunter Aripiprazol, werden zunehmend zur Behandlung der Schizophrenie und bipolaren Störungen eingesetzt. Daher steigt auch die Anzahl der Schwangeren, Gebärenden und Stillenden unter dieser Medikation. Obwohl

die vorhandene Datenlage noch keine endgültige Bewertung von Aripiprazol zulässt, stimmen die Ergebnisse hoffnungsvoll. Es gibt bislang keine Informationen, die für eine Kontraindikation in Schwangerschaft und Stillzeit sprechen, nicht tragbare Risiken wurden weder für Mutter noch Kind gefunden. Ziel sollte allerdings eine *individuelle Behandlung* für jede Schwangere sein, mit einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung aufgrund ihrer klinischen Vorgeschichte, der laufenden Behandlung und den derzeitigen Symptomen. Da Nebenwirkungen für den Fötus und

das Neugeborene gering zu sein scheinen, sollten die Risiken im Falle eines Therapieabbruchs immer genau gegen die Risiken einer Fortführung der Therapie abgewogen werden.

Quelle

Cuomo A, et al. Aripiprazole use during pregnancy, peripartum and lactation. A systematic literature search and review to inform clinical practice. *J Affect Disord* 2018;228:22–37.

Dr. Barbara Ecker-Schlipf,
Holzgerlingen

Schubförmige multiple Sklerose

Erste Phase-III-Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Ozanimod

Der neue Immunmodulator Ozanimod gehört zur Gruppe der Sphingosin-1-phosphat-(S1P-)Rezeptormodulatoren. Die kleinmolekulare Substanz bindet selektiv an die S1P-Rezeptorsubtypen 1 und 5. Auf demECTRIMS-ACTRIMS-Kongress 2017 wurden erstmals die Ergebnisse von zwei großen, aktiv kontrollierten Phase-III-Studien bei Patienten mit schubförmiger multipler Sklerose (MS) vorgestellt, in denen Ozanimod 0,5 mg/Tag und 1 mg/Tag mit Interferon beta-1a (IFN-β 1a) 30 µg einmal wöchentlich verglichen wurde. Der neue orale S1P-Rezeptormodulator führte zu einer gegenüber IFN-β statistisch signifikanten Reduktion der jährlichen Schubrate und war auch in Bezug auf die Läsionslast im MRT und die Minderung der Hirnatrophie überlegen. Die Inzidenz von unerwünschten Ereignissen war in allen Studienarmen vergleichbar. Die Behandlung mit Ozanimod war nicht mit einem erhöhten kardialen Risiko assoziiert.

In der Erforschung der Pathomechanismen der schubförmigen MS sind in den letzten Jahren erhebliche Fortschritte erzielt worden, was sich in einem breiteren Spektrum an immunmodulierenden Therapieoptionen widerspiegelt. Allerdings besteht trotz der Vielzahl an zugelassenen krankheitsmodifizierenden Substanzen im Hinblick auf die Wirksamkeit und Sicherheit, aber auch auf die Anwenderfreundlichkeit noch ein ungedeckter Bedarf an neuen Therapien, die eine starke Effektivität mit einem verbesserten Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil und einer einfachen oralen Einnahme verbinden [5]. Eine

der größten Herausforderungen in der Behandlung der MS ist die fortschreitende Hirnatrophie [5]. Bei MS-Patienten verläuft die Abnahme des Hirnvolumens mit 0,5% bis 1,0% pro Jahr wesentlich schneller als bei gesunden Menschen gleichen Alters (0,1% bis 0,4% pro Jahr) [7].

Modulation des S1P-Rezeptors

Mit Ozanimod ist ein neuer Immunmodulator in der fortgeschrittenen Phase der klinischen Entwicklung. Ozanimod gehört zur Wirkstoffklasse der S1P-Rezeptormodulatoren. Die Familie der S1P-Rezeptoren besteht aus fünf im

Organismus weit verbreiteten Rezeptorsubtypen (S1P1 bis S1P5), die verschiedene immunologische und kardiovaskuläre Vorgänge regulieren [1, 6]. So spielt der S1P1-Rezeptor bei der Regulation der Migration von Lymphozyten eine wichtige Rolle [10]. S1P-Rezeptoren werden auch im ZNS exprimiert, einschließlich Neuronen, Astrozyten, Mikroglia und Oligodendrozyten [6, 10].

Anders als der nichtselektive S1P-Rezeptoragonist Fingolimod, der an die Rezeptorsubtypen S1P1, S1P3, S1P4 und S1P5 bindet [6], weist Ozanimod eine Selektivität für die Subtypen 1 und 5 des S1P-Rezeptors auf [8, 10]. Unterschiedliche Bindungsaffinitäten können verschiedene unerwünschte Wirkungen wie Bradykardien, AV-Block, Erhöhung von Lebertransaminasen oder Makulaödem bedingen, wie sie von Fingolimod bekannt sind [2, 10].

Wirkung auf Schubrate, Hirnatrophie und Behinderungsprogression

Auf demECTRIMS-ACTRIMS-Kongress stellte Prof. Dr. Giancarlo Comi, Mailand/Italien, die noch nicht veröffentlichten Ergebnisse der zwei multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, aktiv kontrollierten Phase-III-Studien SUNBEAM und RADIANCE-Part B vor. In die beiden dreiarmligen Studien wurden jeweils über 1300 Patienten mit schubförmiger MS eingeschlossen und nach Randomi-