Université de Fribourg

Fakultät für Philosophie

Institut für Klinische Psychologie

Psychosen (Grundlagen und Intervention)

Dr. Daniel Müller & Dr. Volker Roder

Herbstsemester 2022

**Die Wirkung von Neuroleptika auf Symptomatik und Kognition**

**-**

**Cariprazin als neuer Therapieansatz zur gezielten Behandlung von Negativsymptomen und kognitiver Dysfunktion bei Schizophrenie**

**vorgelegt von:**

Jacqueline Ziegel

Im Winkel 15-1

79576 Weil am Rhein

jacqueline.ziegel@unifr.ch

Abgabetermin: 29.11.2022

# Zusammenfassung

Weltweit zirka ein Prozent der Bevölkerung sind mindestens einmal in ihrem Leben von einer Schizophrenie betroffen. Auch wenn durch die Entwicklung von Neuroleptika eine Schizophrenie in vielen Fällen gut behandelbar ist, stellt sie eine Herausforderung dar. Während gängige Antipsychotika eine solide Wirkung gegenüber Positivsymptomen bei einer Schizophrenie zeigen, ist die Wirkung gegenüber Negativsymptomen und kognitiven Dysfunktionen vergleichsweise gering. Seit neuerem steht mit dem Wirkstoff Cariprazin Betroffenen ein weiteres atypisches Neuroleptikum zur Verfügung, dass durch sein Rezeptorprofil ein wirksames Medikament gegen Negativsymptome und kognitive Dysfunktionen darstellen könnte. Bis 2018 wurde Cariprazin in drei doppelbinden Kurzzeitstudien und einer Langzeitstudie getestet. . In einer randomisierten, kontrollierten Doppelblindstudie konnte nachgewiesen werden, dass Cariprazin durch seine Affinität am D3-Rezeptor Negativsymptome einer Schizophrenie besser reduzieren kann als andere gängige Neuroleptika. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass Cariprazin als neuer Therapieansatz zur gezielten Behandlung von Negativsymptomen und kognitiver Dysfunktion bei Schizophrenie eine wirkungsvolle Alternative sein könnte.

# Inhaltsverzeichnis

[**Zusammenfassung 2**](#_Toc120092789)

[**Inhaltsverzeichnis 3**](#_Toc120092790)

[**1 Einleitung 4**](#_Toc120092791)

[**2 Schizophrenie 5**](#_Toc120092792)

[2.1 Negativsymptomatik 5](#_Toc120092793)

[2.2 Kognitive Dysfunktion 5](#_Toc120092794)

[**3 Cariprazin 6**](#_Toc120092795)

[**4 Cariprazine versus risperidone: a randomised, double-blind, controlled trial 7**](#_Toc120092796)

[**5 Fazit 9**](#_Toc120092797)

[**Literaturverzeichnis 10**](#_Toc120092798)

Abbildungsverzeichnis

[**Abbildung 1**: Mean change from baseline to week 26 in PANSS-factor score for negative symptoms. **. 7**](#_Toc120467607)

[**Abbildung 2:** Mean change from baseline to week 26 in PSP total score. **8**](#_Toc120467608)

# 1 Einleitung

Weltweit ist zirka ein Prozent der Menschen mindestens ein Mal von einer Schizophrenie betroffen. Auch wenn durch die Entwicklungen von Neuroleptika mit gutem Wirkungs-Nebenwirkungsprofil und dem Einsatz ganzheitlicher individueller psycho- und sozialtherapeutischen Maßnahmen viele Fälle von Schizophrenie gut behandelbar sind, stellt sie noch immer eine komplexe psychische Erkrankung und eine Herausforderung für Betroffene, Angehörige und auch Therapeuten dar. (Gaebel & Wölwer, 2010)

Das Entwickeln einer Negativsymptomatik und kognitiven Dysfunktion ist charakteristisch für eine Schizophrenieerkrankung und stellt insbesondere für die Betroffenen eine schwere Beeinträchtigung in ihrer Lebensqualität aber auch in sozialen und beruflichen Interaktionen dar. Durch die medikamentöse Behandlung von Betroffenen mittels Antipsychotika zeigen sich zwar deutliche Verbesserungen der Positivsymptomatik, vergleichsweise jedoch nur geringe Auswirkungen auf negative Symptome und kognitive Einschränkungen. (Sachs & Erfurth, 2022)

Mit dem Wirkstoff Cariprazin steht seit einiger Zeit ein neueres atypisches Neuroleptikum zur medikamentösen Behandlung einer Schizophrenie zur Verfügung. Aufgrund seines Rezeptorprofils, insbesondere der Bindung an den D3-Rezeptoren, soll das Medikament *Realgia* eine bessere Wirkung gegen die Negativsymptomatik und kognitiven Funktionseinschränkungen bei Schizophrenie erzielen. (Cariprazin gegen Negativsymptomatik, 2019; Sachs & Erfurth, 2022)

Die vorliegende schriftliche Arbeit beschäftigt sich mit der Wirkung von Cariprazin auf die Negativsymptomatik und kognitiven Dysfunktionen bei einer Schizophrenieerkrankung und geht der Frage nach, ob *Realgia* als neuer Therapieansatz zur gezielten Behandlung von Negativsymptomen und kognitiven Dysfunktionen bei Schizophrenie eine wirksame Alternative zu den bisher gängigen Neuroleptika stellt.

# 2 Schizophrenie

Schizophrenie stellt eine ernstzunehmende und schwere psychische Erkrankung dar. Sie zeichnet sich durch episodische, fundamentale Störungen der Wahrnehmung, des Denkens und des Erlebens aus und führt mitunter zu Beeinträchtigungen bis hin zum Verlust des Realitätsbezugs. Die Lebenszeitprävalenz für Schizophrenie liegt weltweit bei zirka einem Prozent. Auch wenn eine Schizophrenie meist bereits zwischen dem 18. und 35. Lebensjahr auftritt, tritt nach erfolgreicher Behandlung bei bis zu einem Viertel der Betroffenen im Laufe ihres Lebens keine weitere psychotische Episode mehr auf und die psychische Gesundheit kann vollständig rehabilitiert werden. Mehrheilich kommt es jedoch bei den Betroffenen zu einer Remission, die durch Symptomfreiheit, aber mitunter auch durch schwere Restsymptomatik, inklusive kognitiver und sozialer Beeinträchtigungen, gekennzeichnet sein kann. Die Entwicklung eines andauernden progredienten Verlaufs einer Schizophrenie tritt gegenwärtig in zirka 10 % bis 30 % der Fälle auf, wobei somatische und psychische-, insbesondere Suchterkrankungen, sowie eine fehlende Behandlungsbereitschaft einen schlechten Krankheitsverlauf fördern. (Gaebel & Wölwer, 2010)

## 2.1 Negativsymptomatik

Negativsymptome stellen ein bedeutendes Merkmal einer Schizophrenieerkrankung dar. Mehr als die Hälfte aller Betroffenen entwickeln mindestens ein, den Alltag einschränkendes Negativsymptom. Bei zirka einem Drittel der Betroffenen kommt es zu einer Manifestation der Negativsymptomatik. Nach DSM-5 zeigen sich derartige Symptome durch Affektverflachung und Alogie sowie durch Avolition, Asozialität und Anhedonie. Die Betroffenen verspüren hierdurch einen hohen Leidensdruck und sind in ihrer Lebensqualität erheblich beeinträchtigt. Zudem können interpersonelle Beziehungen und berufliche Tätigkeiten kaum bis gar nicht stattfinden. Negativsymptome können primär und sekundär auftreten. Während primäre Symptome auf die Schizophrenie selbst zurückgehen, werden beispielsweise depressive und psychotische Symptome sowie Nebenwirkungen von Neuroleptika zu den sekundären Negativsymptomen gezählt. Erhärtet sich der Verdacht einer Negativsymptomatik, können die Leitlinien der EPA (European Asscociation of Psychiatry) als Entscheidungshilfe herangezogen werden. Positivsymptome, EPS sowie eine Depression sind differenzialdiagnostisch von einer Negativsymptomatik abzugrenzen. (Sachs & Erfurth, 2022; Unger et al., 2018)

## 2.2 Kognitive Dysfunktion

Neben Negativsymptomen sind kognitive Funktionsstörungen charakteristisch für eine Schizophrenie. Betroffen sind hierbei neben dem deklarativen Gedächtnis das Arbeitsgedächtnis, die Sprachfunktion, die Verarbeitungsgeschwindigkeit sowie die Aufmerksamkeit. Weiter können bei einigen Betroffenen Defizite in der sozialen Kognition auftreten. Derartige Beeinträchtigungen machen es Betroffenen oft schwer, Absichten anderer Menschen einzuschätzen oder deren Emotionen zu erkennen. (Sachs & Erfurth, 2022) 2006 führten Bell & Mishara eine Untersuchung über den Verlauf von Negativsymptomen im Zusammenhang mit neurokognitiven Veränderungen durch. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass keine Abhängigkeit der kognitiven Leistung in Verbindung mit einer Verbesserung oder Verschlechterung von negativen Symptomen festzustellen war. Auch Hughes et al. kamen bereits 2003 zu einem ähnlichen Ergebnis, dass kein Zusammenhang zwischen dem Verlauf von positiven und negativen Symptomen und neuropsychologischen Leistungen besteht. (Bell & Mishara, 2006; Hughes et al., 2003) Neuere Forschungsergebnisse, insbesondere eine 73 Studien umfassende Metaanalyse von Ventura et al., aus dem Jahr 2009,konnte jedoch aufzeigen, dass gerade Negativsymptome einen signifikant negativen Einfluss auf die Neurokognition aufweist und die Ausprägung der Negativsymptomatik einen höheren Effekt auf das soziale und berufliche Funktionsniveau ausübt. (Ventura et al., 2009)

# 3 Cariprazin

Seit geraumer Zeit steht Patienten mit Schizophrenie durch den Wirkstoff Cariprazin ein zusätzliches atypisches Neuroleptikum zur Verfügung. Als Partialagonist bindet sich Cariprazin an die Dopaminrezeptoren D­­­2 und D3 sowie an die Serotonin-5-HT1A Rezeptoren. Während eine Bindung an D2-Rezeptoren zu einer antipsychotischen Wirkung führt, führt eine Bindung an D3-Rezeptoren neben der antipsychotischen Wirkung zusätzlich zu einer Verbesserung von negativen und kognitiven Symptomen. Bis 2018 wurde Cariprazin in drei doppelblinden Kurzzeitstudien und einer Langzeitstudie getestet. In einer randomisierten, kontrollierten Doppelblindstudie konnte nachgewiesen werden, dass Cariprazin durch seine Affinität am D3-Rezeptor Negativsymptome einer Schizophrenie besser reduzieren kann als andere gängige Neuroleptika. Zu erwähnen ist jedoch, dass auch Cariprazin mit Nebenwirkungen verbunden ist. Ähnlich wie andere Antipsychotika kann die Einnahme von Cariprazin mit den typischen extrapyramidalen Nebenwirkungen korreliert sein. Weiter ist zu beachten, dass es bei der Behandlung mit Cariprazin öfter zu einer Hypertonie kam als bei Behandlungen mit beispielsweise Risperidon. (Cariprazin gegen Negativsymptomatik, 2019)

# 4 Cariprazine versus risperidone: a randomised, double-blind, controlled trial

In dieser randomisierten, doppelblinden Phase-3b Vergleichsstudie wurden Erwachsene im Alter von 18-65 Jahren mit langfristiger (> 2 Jahre), stabiler Schizophrenie und vorherrschenden Negativsymptomen (> 6 Monate) in 66 Studienzentren in 11 europäischen Ländern untersucht. Die Probanden wurden nach dem Zufallsprinzip über ein Web-Response-System einer 26 Wochen andauernden Monotherapie mit in fester Dosierung oral einzunehmenden Cariprazin (3mg, 4-5mg oder 6mg / Tag) oder Risperidon (3mg, 4mg oder 6mg / Tag) zugeteilt. Die vorherige Medikation wurde über einen Zeitraum von 14 Tagen ausgeschlichen. Die wichtigste Messung war die Veränderung vom Start der Untersuchung bis Woche 26 auf der PANSS-FSNS. Diese wurde anhand wiederholter Einschätzungen einer modifizierten „Intention-to-Treat“ Population von Patienten analysiert. Zwischen Mai 2013 und November 2014 wurden 533 Probanden gescreent und 461 Probanden randomisiert. 460 Probanden wurden in die Sicherheitspopulation aufgenommen. Insgesamt beendeten 178 Teilnehmer in jeder Gruppe die Behandlung über 26 Wochen mit Cariprazin oder Risperidon. Die Anwendung von Cariprazin (-8.90 Punkte) führte zu einer höheren mittleren Veränderung der PANSS-FSNS als Risperidon ( -7.44 Punkte) von Studienbeginn bis Woche 26 (LSMD -1.46, 95% CI -2.39 bis -0.53; p= .0022; Effektstärke 0.31). (Németh et al., 2017)



Abbildung 1: Mean change from baseline to week 26 in PANSS-factor score for negative symptoms. (Németh et al., 2017).

Auch für den PSP- Gesamtscore konnte eine größere Veränderung bei der Einnahme von Cariprazin (14.30 Punkte) gegenüber Risperidon (9.66 Punkte) festgestellt werden (LSMD 4.63, 95% CI 2.71 – 6.56; p < 0.0001; Effektstärke: 0.48).



Abbildung 2: Mean change from baseline to week 26 in PSP total score. (Németh et al.,2017)

Keinen Unterschied fanden Németh et al. (2017) im PANSS-Gesamtscore, im PANSS-Positiv-Subskalen-Score und im PANSS allgemeinen Psychopathologie-Score. Es konnte jedoch eine Verbesserung der mit Cariprazin behandelten Probanden in den Subdomänen Selbstversorgung, soziale Beziehungen sowie soziale Aktivitäten festgestellt werden. Keinen Unterschied ergaben die Ergebnisse in der Subdomäne für störende und aggressive Verhaltensweisen. (Németh et al., 20117)

# 5 Fazit

Schizophrenie stellt noch immer eine Herausforderung für Betroffene, Angehörige sowie Therapeuten dar. In dieser Arbeit galt es zu klären, ob Cariprazin mit seiner Affinität zu D3-Rezeptoren eine wirksame Alternative in der medikamentösen Behandlung von Negativsymptomen und kognitiven Dysfunktionen bei Schizophrenie darstellt. Negativsymptome und kognitive Funktionsstörungen schränken Betroffene in ihrer Lebensqualität sowie dem sozialen und beruflichen Umfeld ein. Aus diesem Grund ist es wichtig, dass Betroffene eine gezielte medikamentöse sowie psycho- und sozialtherapeutische Behandlung erhalten. Gängige Neuroleptika weisen ein hohes Wirkungspotential bei positiven Symptomen einer Schizophrenie auf, kommen jedoch nur schwach gegen Negativsymptome an. Mit Cariprazin steht nun ein neuerer Wirkstoff der atypischen Neuroleptika zur Verfügung der diese Lücke schließen könnte.

Németh et al. konnten in ihrer Untersuchung die Wirksamkeit von Cariprazin bei Negativsymptomen und kognitiven Funktionen bei einer Schizophrenie nachweisen. Trotz der hohen Anzahl an Teilnehmern bei dieser Studie und der Durchführung gemäß den von der European Medicines Agency (EMA) empfohlenen Richtlinien sind die Ergebnisse dieser Untersuchung jedoch vermutlich nicht auf Patienten mit sekundären Negativsymptomen verallgemeinerbar. (Németh et al., 2017) Um Aussagen über die Wirksamkeit von sekundären Negativsymptomen tätigen zu können, müssen weitere Studien durchgeführt werden. Weiter ist das Fehlen einer Placebo-Kontrollgruppe kritisch anzusehen. Németh et al. (2017) weisen darauf hin, dass durch dieses Fehlen die Interpretation der Ergebnisse eingeschränkt sein könnte, auch wenn eine derartige Kontrollgruppe ethisch schwer zu rechtfertigen und mit einem erhöhten Rückfallrisiko korreliert sein könnte. Ein weiterer Aspekt, der kritisch betrachtet werden muss ist die Dauer dieser Vergleichsstudie. Auch wenn sich ein positiver Effekt von Cariprazin gegenüber Risperidon bei der Behandlung von primären Negativsymptomen gezeigt hat, können in dieser Studie keine Aussagen über die Langzeitwirkung von Cariprazin getroffen werden.

Dennoch kann abschließend festgestellt werden, dass Betroffene einer Schizophrenie mit anhaltenden primären Negativsymptomen und kognitiven Funktionsstörungen durch eine Behandlung mit Cariprazin wieder eine bessere Lebensqualität erlangen könnten, auch wenn die Fragen offenbleiben, ob Betroffene langfristig von der Behandlung mit Cariprazin profieren,können und ob Cariprazin ebenfalls bei sekundärer Negativsymptomatik ein wirksames atypisches Neuroleptikum darstellt. Dies Fragen gilt es durch zukünftige Forschung zu klären.

# Literaturverzeichnis

Bell, M. D. & Mishara, A. L. (2006). Does negative symptom change relate to neurocognitive change in schizophrenia? Implications for targeted treatments. *Schizophrenia Research*, *81*(1), 17–27. https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.09.016

*Cariprazin gegen Negativsymptomatik*. (2019, 21. August). DAZ.online. https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2018/daz-27-2018/cariprazin-gegen-negativsymptomatik

Horch, K., Ziese, T., Gaebel, W. & Wölwer, W. (2010). *Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Schizophrenie (Gesundheitsberichterstattung für Deutschland)*. Robert Koch-Institut.

Hughes, C., Kumari, V., Soni, W., Das, M., Binneman, B., Drozd, S., O’Neil, S., Mathew, V. & Sharma, T. (2003). Longitudinal study of symptoms and cognitive function in chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *59*(2–3), 137–146. https://doi.org/10.1016/s0920-9964(01)00393-0

Németh, G., Laszlovszky, I., Czobor, P., Szalai, E., Szatmári, B., Harsányi, J., Barabássy, G., Debelle, M., Durgam, S., Bitter, I., Marder, S. & Fleischhacker, W. W. (2017). Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial. *The Lancet*, *389*(10074), 1103–1113. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)30060-0

Sachs, G. & Erfurth, A. (2022). Wirkungen von Cariprazin auf Negativsymptome und kognitive Störungen bei Schizophrenie. *psychopraxis. neuropraxis*, *25*(3), 166–171. https://doi.org/10.1007/s00739-022-00802-y

Unger, A., Erfurth, A. & Sachs, G. (2018). Negativsymptome in der Schizophrenie und ihre Differenzialdiagnose. *psychopraxis. neuropraxis*, *21*(2), 73–78. https://doi.org/10.1007/s00739-018-0455-5

Ventura, J., Hellemann, G. S., Thames, A. D., Koellner, V. & Nuechterlein, K. H. (2009). Symptoms as mediators of the relationship between neurocognition and functional outcome in schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophrenia Research*, *113*(2–3), 189–199. https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.03.035