



Revolutionäres Medikament gegen Schizophrenie erhält US-Zulassung

Ein neuartiges Medikament gegen Schizophrenie, KarXT, erhielt heute in den USA die Zulassung und verspricht verbesserte Wirksamkeit und Verträglichkeit.



Die erste **Schizophrenie**-Medikation seit Jahrzehnten mit einem neuen Wirkmechanismus hat heute die Zulassung der US-Behörden erhalten. Diese Genehmigung bietet die Hoffnung auf ein Antipsychotikum, das wirksamer und besser verträglich sein könnte als die derzeitigen Therapien.

Das Medikament, bekannt als KarXT, zielt auf Proteine im Gehirn ab, die als **muskarinische Rezeptoren** bekannt sind und Neurotransmittersignale zwischen Neuronen und anderen Zellen weiterleiten. Die Aktivierung dieser Rezeptoren dämpft die Freisetzung des chemischen Stoffes **Dopamin**, einem Botenstoff des Nervensystems, der zentral für die **typischen Symptome der Schizophrenie, wie Halluzinationen und Wahnvorstellungen**, ist.

Doch die muskarinische Signalübertragung moduliert auch andere Hirnschaltungen, die an Kognition und emotionaler Verarbeitung beteiligt sind. Diese Wirkungsweise verleiht KarXT eine umfassendere therapeutische Wirkung als andere Schizophreniebehandlungen, die hauptsächlich die Dopaminaktivität allein dämpfen.

In klinischen Studien konnte KarXT nicht nur die Kernsymptome der Schizophrenie lindern, sondern zeigte auch Anzeichen einer Verbesserung der kognitiven Funktionen, während es viele der belastenden Nebenwirkungen, die häufig mit älteren Antipsychotika verbunden sind, vermied.

„Dies wird eine Revolution in der Behandlung von Psychosen sein, und ich sage das nicht leichtfertig“, erklärt Christoph Correll, Psychiater an der Zucker School of Medicine in Hofstra/Northwell in Hempstead, New York, der bei der Analyse der Daten aus den Studien mitwirkte. „Jetzt werden wir in der Lage sein, Menschen zu behandeln, die mit traditionellen Antipsychotika nicht geholfen werden konnten. Das ist äußerst aufregend.“

Hoffnung auf maßgeschneiderte Behandlung

KarXT ist erst der erste von vielen Medikamentenkandidaten der nächsten Generation, die darauf ausgelegt sind, muskarinische Rezeptoren im Gehirn zu aktivieren. Mehrere Folge-Schizophreniebehandlungen befinden sich bereits in klinischen Studien oder stehen kurz davor, und zeigen vielversprechende Ansätze für **verbesserte Verträglichkeit und bequemere Dosierungsschemata**.

Dieser Fortschritt führt dazu, dass Klinikärzte und Arzneimittelentwickler sich eine Zukunft vorstellen, in der die Behandlung von Schizophrenie individueller auf die Bedürfnisse der Patienten abgestimmt wird — und damit eine Alternative bietet für die vielen Menschen, die nicht von aktuellen Therapien profitieren oder diese aufgrund untragbarer Nebenwirkungen

abbrechen.

„Dies bietet eine Option, die völlig außerhalb unseres gegenwärtigen Werkzeugkastens liegt“, sagt Ann Shinn, Psychiaterin im McLean Hospital in Belmont, Massachusetts, die keine geschäftlichen Verbindungen zu KarXT hat.

Vom Abbruch zur Wiederbelebung

KarXT hat seine Wurzeln in den frühen 1990er Jahren, als Forscher von Eli Lilly in Indianapolis, Indiana, mit der Entwicklung von Xanomelin begannen – einem muskarinisch aktivierenden Mittel, das hauptsächlich zur Verbesserung des **Gedächtnisses bei Alzheimer-Patienten** gedacht war, aber auch als potenzielle Behandlung für Schizophrenie untersucht wurde.

Studien zeigten, dass das Medikament sowohl antipsychotische als auch kognitive Vorteile bietet^{1,2}. Xanomelin verursachte jedoch auch Übelkeit, Erbrechen und Bauchschmerzen — da muskarinische Rezeptoren nicht nur im Gehirn, sondern auch im Darm aktiv sind — was dazu führte, dass Lilly das Medikament letztendlich zurückstellte.

Jahre später entwickelte der Biotechnologe Andrew Miller eine Strategie zur Wiederbelebung der Therapie. Er erkannte, dass die Verabreichung des muskarinisch aktivierenden Wirkstoffs zusammen mit einer anderen Verbindung, die die Auswirkungen von Xanomelin außerhalb des Gehirns blockiert, die kognitiven und antipsychotischen Vorteile beibehalten könnte, ohne schwere gastrointestinale Beschwerden zu verursachen.

Im Jahr 2009 gründete Miller ein Unternehmen namens Karuna Therapeutics mit Sitz in Boston, Massachusetts. Karuna kombinierte Xanomelin mit einem Medikament namens Trospium. Dieses gut verstandene Molekül blockiert muskarinische Rezeptoren und überwindet nicht die Blut-Hirn-Schranke. Es verhindert somit selektiv Nebenwirkungen im

Darm, ohne die Wirkung von Xanomelin im Gehirn zu beeinträchtigen.

So entstand KarXT.

In klinischen Studien übertraf die Kombinationstablette ein Placebo in der Linderung der charakteristischen Symptome der Schizophrenie^{3,4}, ohne die Gewichtszunahme, Sedierung oder Bewegungsprobleme, die häufig mit bestehenden Antipsychotika verbunden sind. Die Nebenwirkungen von KarXT beschränkten sich weitgehend auf Magen-Darm-Störungen, die sich nach ein oder zwei Wochen täglicher Anwendung in der Regel besserten.

Es gab auch starke Hinweise auf kognitive Vorteile, mit vorläufigen Anzeichen⁵, dass KarXT auch helfen könnte, **Symptome wie verflachte Gefühle und Motivationsmangel** zu mildern. „Es ist ermutigend“, sagt Stephen Marder, Psychiater an der University of California, Los Angeles, über diese zusätzlichen Effekte. (Marder hat bei einigen der Analysen mitgewirkt). Aber diese Effekte müssen in einer „fokussierten Studie“ überprüft werden, sagt er.

Hoher Preis

Das Medikament hat einige Nachteile. Zum einen erfordert es eine zweimal tägliche Verabreichung, und Studien zeigen, dass häufigere Dosierungspläne mit höheren Raten von Non-Adhärenz und Therapieabbruch bei Menschen mit Schizophrenie in Verbindung stehen⁶. „Das ist eine große Einschränkung“, sagt Nate Sutera, Psychiatrie-Pharmakologe am University of Nebraska Medical Center in Omaha — insbesondere, weil viele Antipsychotika mittlerweile als langwirksame Injektionen erhältlich sind, die nur einige Dosen jährlich erfordern.

KarXT wird auch mit einem voraussichtlichen Preis von etwa 20.000 US-Dollar pro Jahr⁷ angeboten, was Bedenken unter Gesundheitsexperten hinsichtlich seiner Kosten-Nutzen-Relation

im Vergleich zu Alternativen aufwirft. Trotz dieser Tatsache prognostizieren die meisten Branchenanalysten eine hohe Nachfrage, mit jährlichen Spitzenverkäufen, die in die Milliarden gehen könnten. Dieses Potenzial veranlasste Bristol Myers Squibb (BMS) in Princeton, New Jersey, **Karuna für etwa 14 Milliarden US-Dollar in diesem Jahr zu übernehmen.**

Auch andere Arzneimittelhersteller erkennen den Wert der gezielten Aktivierung von muskarinischen Rezeptoren und verfolgen verschiedene Strategien, um die Eigenschaften von KarXT zu verbessern. Einige entwickeln Formulierungen mit bequemerem Dosierungsplänen. Andere konzentrieren sich auf eine größere Zielselektivität, mit dem Ziel, Moleküle zu entwerfen, die nur spezifische muskarinische Rezeptoren aktivieren — entweder den M1-Rezeptor, der mit kognitiven Vorteilen verbunden ist, oder den M4-Rezeptor, der die antipsychotischen Effekte unterstützt, jedoch nicht beide, wie es KarXT tut.

Ein solcher Medikamentenkandidat, ein M4-selektives Mittel namens Emraclidin, scheint ähnliche antipsychotische Wirkungen wie KarXT zu bieten, mit verbesserter Verträglichkeit, obwohl es potenziell geringere kognitive Vorteile bietet, basierend auf frühen klinischen Tests⁸.

Der ehemalige Geschäftsführer von Karuna, Steven Paul, Psychiater an der Washington University School of Medicine in St. Louis, Missouri, begrüßt die Innovationswelle in der gezielten muskarinischen Signalgebung, die durch KarXT ausgelöst wurde — und er freut sich darauf, die besten Wege zu finden, diese therapeutische Strategie zu nutzen.

„Jetzt haben wir neue Biologie und neue Pharmakologie, die es zu erkunden gilt“, sagt er. „Es wird spannend und wissenschaftlich relevant sein — und hoffentlich klinisch für Patienten von Vorteil — dies herauszufinden.“

1. Bodick, N.C. et al. Arch. Neurol. 54, 465–473 (1997).

Artikel
PubMed
Google Scholar

2. Shekhar, A. et al. Am. J. Psychiatry 165, 1033–1039 (2008).

Artikel
PubMed
Google Scholar

3. Kaul, I. et al. JAMA Psychiatry 81, 749–756 (2024).

Artikel
PubMed
Google Scholar

4. Kaul, I. et al. Lancet. 403, 160–170 (2024).

Artikel
PubMed
Google Scholar

5. Horan, W.P. et al. Schizophr. Res. 274, 57–65 (2024).

Google Scholar

6. Zacker, C., Puckett, J. T. & Kamal-Bahl, S. Clinicoecon. Outcomes Res. 14, 567–579 (2024).

Artikel
Google Scholar

7. McKenna, A. et al. J. Manag. Care Spec. Pharm. 30, 624–628 (2024).

Artikel
PubMed
Google Scholar

8. Krystal, J.H. et al. Lancet 400, 2210–2220 (2022).

Artikel
PubMed
Google Scholar

Referenzen herunterladen

Details

Besuchen Sie uns auf: natur.wiki