

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lurasidon (Latuda[®])

Takeda GmbH

Modul 2

*Behandlung der Schizophrenie
bei Erwachsenen ab 18 Jahren*

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zu-
gelassene Anwendungsgebiete

Stand: 31.10.2014

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	16
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	16
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	17
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	18
2.4 Referenzliste für Modul 2	18

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel (1)	6
Tabelle 2-3: Rezeptorbindungseigenschaften und Wirkung des Arzneimittels (4)	12
Tabelle 2-4: Vergleich der Wirkprofile atypischer Neuroleptika an den wichtigsten Rezeptoren. Eigene Übersicht nach semiquantitativen Angaben aus (2).....	15
Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	17
Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	17

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Sterische Bindungshindernisse zwischen Lurasidon und den „unerwünschten“ Rezeptoren H ₁ und M ₁ : Modelle des H ₁ - und M ₁ -Rezeptors und ein Strukturmodell des Lurasidon-D ₂ -Rezeptorkomplexes (grünes Stäbchenmodell) sind übereinandergelegt. Asp107 ^{3.32} (H ₁) bzw. Asp105 ^{3.32} (M ₁) sind als weißes Stäbchenmodell, Ile454 ^{7.39} sowie Trp103 ^{3.28} (M ₁) bzw. Tyr82 ^{2.61} (M ₁) als rotes Stäbchenmodell dargestellt. Die Regionen sterischer Inkompatibilität sind mit violett gestrichelten Kreisen dargestellt (3).....	7
Abbildung 2: Rezeptorbindungsprofil von Lurasidon (Eigene Abbildung, Darstellung schematisiert nach (5))	8
Abbildung 3: Steuerung der striatalen Dopaminfreisetzung durch Serotoninbindung am 5-HT _{2A} -Rezeptor (18).....	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-HT	5-Hydroxytryptamin (-Rezeptor)
5-HT _{1A}	5-Hydroxytryptamin-Rezeptor, Subtyp 1A
5-HT ₂	5-Hydroxytryptamin-Rezeptor, Subtyp 2
A	Antagonist
Ag	Agonist
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
D ₂	Dopaminrezeptor, Subtyp 2
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde
EKG	Elektrokardiogramm
EPS	Extrapyramidalmotorische Störung
FGA	First Generation Antipsychotic
GABA	Gamma-Amino-Buttersäure
H ₁	Histaminrezeptor, Subtyp 1
M ₁	Muskarinrezeptor, Subtyp 1
nM	Nanomol
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
PZN	Pharmazentralnummer
SGA	Second Generation Antipsychotic
SGB	Sozialgesetzbuch
α	Noradrenalinrezeptor vom Typ alpha, Alpharezeptor
α ₁	Noradrenalinrezeptor vom Typ alpha, Alpharezeptor, Subtyp 1

2. Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Lurasidon
Handelsname:	Latuda®
ATC-Code:	N05AE05

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel (1)

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
10271987	EU/1/14/913/002	18,6 mg Lurasidon	28 Stück
10272018	EU/1/14/913/009	37,2 mg Lurasidon	28 Stück
10272030	EU/1/14/913/014	37,2 mg Lurasidon	98 Stück
10272047	EU/1/14/913/016	74,5 mg Lurasidon	28 Stück
10272053	EU/1/14/913/021	74,5 mg Lurasidon	98 Stück
10714410	EU/1/14/913/011	37,2 mg Lurasidon	56 Stück (Klinikpackung)
10714427	EU/1/14/913/018	74,5 mg Lurasidon	56 Stück (Klinikpackung)

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Lurasidon ist ein atypisches Antipsychotikum zur Behandlung der Schizophrenie. Es greift an Neurotransmitter-Rezeptoren im zentralen Nervensystem in die Erregungsübertragung der Nervenzellen ein und beeinflusst so die Symptome der psychiatrischen Erkrankung. Eine gesteigerte Aktivität von Dopaminrezeptoren des Subtyps D₂ gilt als ursächlich für das Entstehen der typischen Schizophreniesymptomatik – vor allem der Positivsymptome (s. Modul 3, Abschnitt 3.2). Weiterhin sind Rezeptoren der Serotoninfamilie in die Entstehung der Symptome der Schizophrenie involviert. Rezeptoren der Neurotransmitter Adrenalin (adrenerge Rezeptoren) und Histamin (histaminerge Rezeptoren) sowie cholinerge Rezeptoren vom Muskarintyp sind an der Pathogenese der Schizophrenie nicht beteiligt, ihre Aktivierung wird aber für klassentypische Nebenwirkungen von Antipsychotika verantwortlich gemacht (2).

Während die „typischen“ Neuroleptika der ersten Generation (auch FGA genannt) fast ausschließlich den D₂-Rezeptor blockieren, ist das Rezeptorbindungsprofil der „atypischen“ Neuroleptika der zweiten Generation (SGA, engl. *Second Generation Antipsychotic*) heterogener und umfasst typischerweise auch Rezeptoren der Serotonin-, Adrenalin-, Muskarin- und Histamin-Familie.

Im Folgenden werden zunächst die Bindungseigenschaften von Lurasidon an die beteiligten Rezeptorfamilien beschrieben und anschließend deren (teilweise putative) physiologische bzw. therapeutische Bedeutung dargelegt.

Bindungseigenschaften von Lurasidon

Lurasidon ist, wie alle anderen Antipsychotika, ein potenter Antagonist an Dopaminrezeptoren des Subtyps D_2 . Des Weiteren bindet Lurasidon mit hoher Affinität spezifisch an andere Neurotransmitter-Rezeptoren im Zentralnervensystem, die ebenfalls für die Ausprägung der Symptomatik relevant sind. Am Serotoninrezeptor 5-HT₁ wirkt Lurasidon als partieller Agonist und an den Serotoninrezeptoren 5-HT₂ und 5-HT₇ als Antagonist. Die jeweiligen Bindungsaffinitäten (K_i -Werte) betragen 0,994 nM für den D_2 -Rezeptor, 6,38 nM für den 5-HT₁-Rezeptor, 0,470 nM für den 5-HT₂-Rezeptor und 0,495 nM für den 5-HT₇-Rezeptor (1).

Lurasidon blockiert zudem α_{2c} -adrenerge Rezeptoren und α_{2a} -adrenerge Rezeptoren mit einer Bindungsaffinität von 10,8 bzw. 40,7 nM. Aufgrund der sterischen Eigenschaften des Moleküls bindet Lurasidon nicht an histaminerge oder muskarinerge Rezeptoren (1), die für die metabolischen (H_1) bzw. anticholinergen (M_1) unerwünschten Wirkungen der SGA verantwortlich gemacht werden (Abbildung 2).

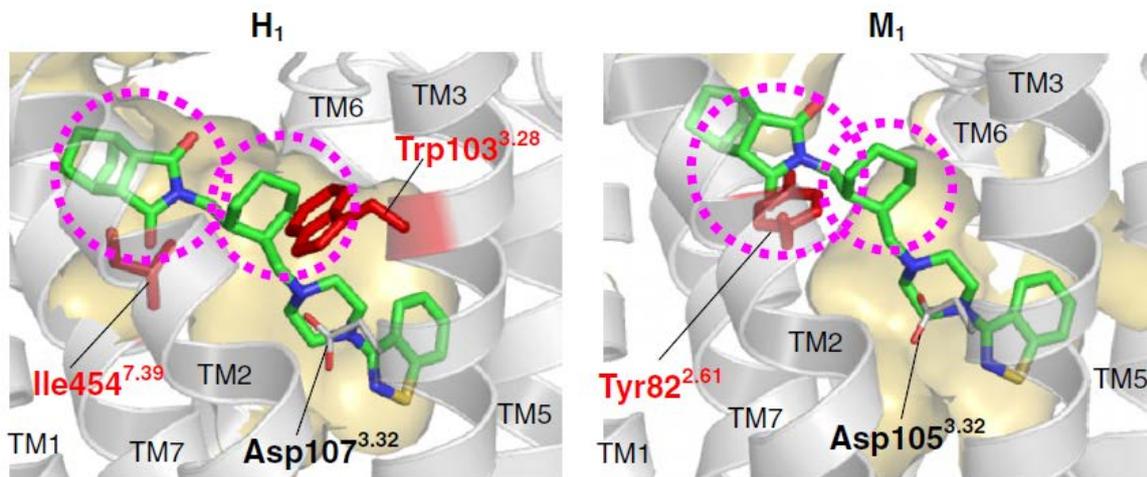


Abbildung 1: Sterische Bindungshindernisse zwischen Lurasidon und den „unerwünschten“ Rezeptoren H_1 und M_1 : Modelle des H_1 - und M_1 -Rezeptors und ein Strukturmodell des Lurasidon- D_2 -Rezeptorkomplexes (grünes Stäbchenmodell) sind übereinandergelegt. Asp107^{3.32} (H_1) bzw. Asp105^{3.32} (M_1) sind als weißes Stäbchenmodell, Ile454^{7.39} sowie Trp103^{3.28} (M_1) bzw. Tyr82^{2.61} (M_1) als rotes Stäbchenmodell dargestellt. Die Regionen sterischer Inkompatibilität sind mit violett gestrichelten Kreisen dargestellt (3)

Im Gegensatz dazu ist die Bindung von Lurasidon an den etablierten „erwünschten“ Rezeptoren D_2 (Antagonismus), 5-HT_{2A} (Antagonismus) und 5-HT₇ (Antagonismus) stark. Die Bindung an den ebenfalls erwünschten Rezeptor 5-HT_{1A} (partieller Agonismus) ist moderat (2, 4). Eine schematisierte Darstellung des vielfach untersuchten Rezeptorbindungsprofils von Lurasidon zeigt die Abbildung 2.

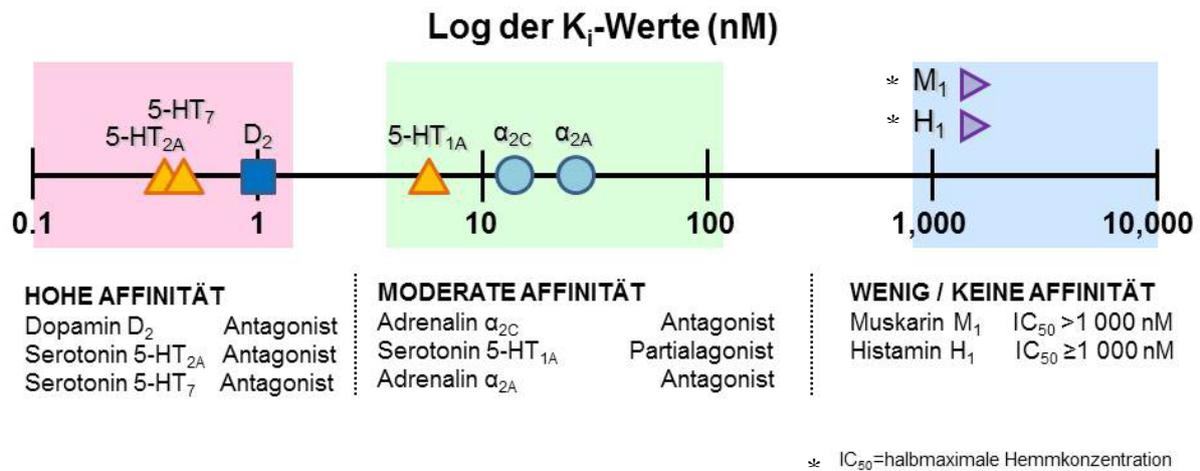


Abbildung 2: Rezeptorbindungsprofil von Lurasidon (Eigene Abbildung, Darstellung schematisiert nach (5))

Der Wirkmechanismus der aktiven Lurasidonmetaboliten ID-14283 und ID-14326, die jeweils etwa 30 % des Plasmaspiegels der Muttersubstanz ausmachen, entspricht dem von Lurasidon (5).

Die Rolle von Dopaminrezeptoren bei der Schizophrenie

Die Reduktion einer übersteigerten Dopamintransmission durch Blockade von Dopaminrezeptoren – insbesondere des Subtyps D_2 – ist das gemeinsame Merkmal aller bislang bekannten antipsychotisch wirksamen Substanzen und gilt als essenziell für eine antipsychotische Wirksamkeit. Die Dopamin-Rezeptor-Subtypen D_1 , D_3 und D_4 sind dabei von untergeordneter Bedeutung (6).

Die Verteilung von Dopaminrezeptoren innerhalb des Gehirns ist nicht einheitlich und mit lokal unterschiedlicher Funktionalität verbunden. Aktuell sind fünf relevante dopaminerge Haupt-Nervenbahnen belegt, deren Funktionsweise bzw. Funktionsbeeinflussung sowohl die Entwicklung Schizophrenie-assoziiierter Symptome als auch therapeutische Effekte und Nebenwirkungen von Antipsychotika plausibel macht (7):

- Der mesolimbische Transmissionsweg verläuft vom ventralen Tegmentum im Mittelhirn zur orbitalen Region des präfrontalen *Cortex* und zum *Nucleus accumbens*. Diese beiden Areale gelten als Schlüsselstrukturen eines komplexen neuronalen Netzwerkes zur Steuerung zielgerichteter Verhaltensweisen und der Emotionalität.
- Die mesokortikale Nervenbahn geht ebenfalls vom ventralen Tegmentum aus und verläuft zum präfrontalen *Cortex*, wo u. a. kognitive Prozesse stattfinden. Funktionsstö-

rungen dieser Nervenbahn werden mit Affektverflachung und Negativsymptomen sowie kognitiven Defiziten in Verbindung gebracht.

- Die nigrostriatale Nervenbahn, ein Teil des extrapyramidalen Nervensystems, erstreckt sich von der *Substantia nigra* zu den Basalganglien und zum *Striatum* und ist verantwortlich für kontrollierte Motorik.
- Die tuberoinfundibulare Nervenbahn verläuft vom Hypothalamus ausgehend zur Vorderseite der Hypophyse und steuert u. a. die Prolaktinfreisetzung.
- Der fünfte Transmissionsweg, dessen Funktionalität allerdings noch unzureichend entschlüsselt ist, führt, ausgehend von diversen Einzelarealen, zum Thalamus.

Primär ist eine Überfunktion der mesolimbischen Nervenfasern für die Ausprägung der sogenannten Positivsymptomatik verantwortlich, die das Bild der Schizophrenie am auffallendsten prägt (7). Dazu zählen (8-11):

- Wahnvorstellungen (Größen-, Verfolgungs-, Vergiftungs-, sexueller Wahn u. a.);
- Halluzinationen (die in erster Linie akustisch sind, aber im Prinzip alle sensorischen Systeme betreffen können);
- Störungen der „Ich-Funktionen“ wie Gedankenlautwerden, Gedankeneingebung, Gedankenentzug, Gedankenausbreitung
- bizarres oder exzentrisches Verhalten, das von der sozialen Norm gravierend abweicht; inadäquater Affekt (Lachen in traurigen Situationen und vice versa)
- Störungen der Motorik und des Antriebs (motorische Unruhe, repetitive, ziellose Bewegungsstereotypien, Bewegungsarmut bis zur Katatonie, Antriebshemmung, Starre);
- desorganisierte und inkohärente Sprache;
- dysfunktionales und desorganisiertes Denken, Gedankenblockaden, Neologismen (Wort-Neuschöpfungen), Störung des oder Unfähigkeit zum abstrakten Denken(s).

Gleichzeitig besteht aber eine Unterfunktion in der mesokortikalen Projektion auf den präfrontalen *Cortex* mit einem lokalen Dopaminmangel, der sich beim dorsolateralen präfrontalen *Cortex* in kognitiven Defiziten und im ventromedialen präfrontalen *Cortex* in Affektverflachung äußert. Weitere Symptome aus dem Komplex der Negativsymptomatik werden auf die Beteiligung beider Areale zurückgeführt (7).

Insgesamt werden folgende Symptome der Negativ- bzw. der kognitiven Symptomatik der Schizophrenie zugerechnet (8, 9, 11-13)

- Negativsymptome:
 - Alogie (Verarmung von Gedanken und Sprache, Zerfahrenheit, Gedankenabbruch, Veränderung in der Gedankenkette, vager sprachlicher Ausdruck, langsames Antworten)
 - Anhedonie (Unfähigkeit, Freude und Genuss zu empfinden);
 - Apathie (Gleichgültigkeit, Interesselosigkeit)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- Asozialität (schwere Beeinträchtigung sozialer Beziehungen, Überempfindlichkeit, Einstellung der Kommunikation mit oder des Interesses an Anderen, sozialer Rückzug)
- Avolition/Abulie (Fehlen von Motivation und Initiative)
- Verflachte oder abgestumpfte Affekte, verminderte emotionale Reaktion auf Stimuli (Ärger, Traurigkeit, Freude), Verlust der verbalen und mimischen Ausdrucksfähigkeit
- Kognitive Symptome:
 - Störung der Aufmerksamkeit (Unfähigkeit zu anhaltender und gezielter Aufmerksamkeit, Ablenkbarkeit, Störung beim Verfolgen komplexerer Gedanken, Unfähigkeit, die Aufmerksamkeit auf ein neues Thema zu richten)
 - Gedächtnisstörungen (betroffen ist besonders das räumliche und verbale Arbeitsgedächtnis, das prozedurale Gedächtnis und die Fähigkeit zum semantischen und verbalen Lernen)
 - Störungen der exekutiven Funktionalität (Unfähigkeit, Informationen zu verstehen und zu verarbeiten, Störung der Konzeptentwicklung, des Argumentierens, der Problemlösung und der Verarbeitungsgeschwindigkeit)
 - Wahrnehmungsstörungen (Mustererkennung)
 - Beeinträchtigung des manuellen Geschicks
 - Störung der Fähigkeit, Dinge zu benennen, des verbalen Lernens und des Sprachflusses

Angesichts der oben dargestellten lokalen Unterschiede in der Rezeptorbesetzung wird deutlich, dass ein reiner D₂-Antagonist die Dopaminmangelsymptome, Negativsymptomatik und Kognitionsproblematik nicht bessern kann. Klinische Erfahrungen haben gezeigt, dass eine zusätzliche Blockade von Rezeptoren des Neurotransmitters Serotonin (5-Hydroxy-Tryptamin, 5-HT), der mit der Dopaminfreisetzung interagiert, dazu geeignet ist, auch Symptome der Negativsymptomatik zu beeinflussen (11, 14-17).

Die Rolle von Serotoninrezeptoren bei der Schizophrenie

Serotonin (5-Hydroxy-Tryptamin; 5-HT) ist ein Neurotransmitter mit einer Vielzahl von unterschiedlichen Funktionen. Physiologisch sind sowohl 5-HT_{1A}- als auch 5-HT_{2A}-Rezeptoren an der Regulation der Dopaminfreisetzung beteiligt (2). Durch Bindung von Serotonin an 5-HT_{2A}-Rezeptoren auf glutaminergen Pyramidenneuronen im *Cortex* wird zunächst der exzitatorische Neurotransmitter Glutamat und nachfolgend Gamma-Amino-Buttersäure (GABA) im Stammhirn freigesetzt. Diese hemmt wiederum als inhibitorischer Neurotransmitter die Freisetzung von Dopamin aus dopaminergen Neuronen, die sich von der *Substantia nigra* ins *Striatum* erstrecken, was dort zu lokalem Dopaminmangel mit entsprechender Symptomatik führt.

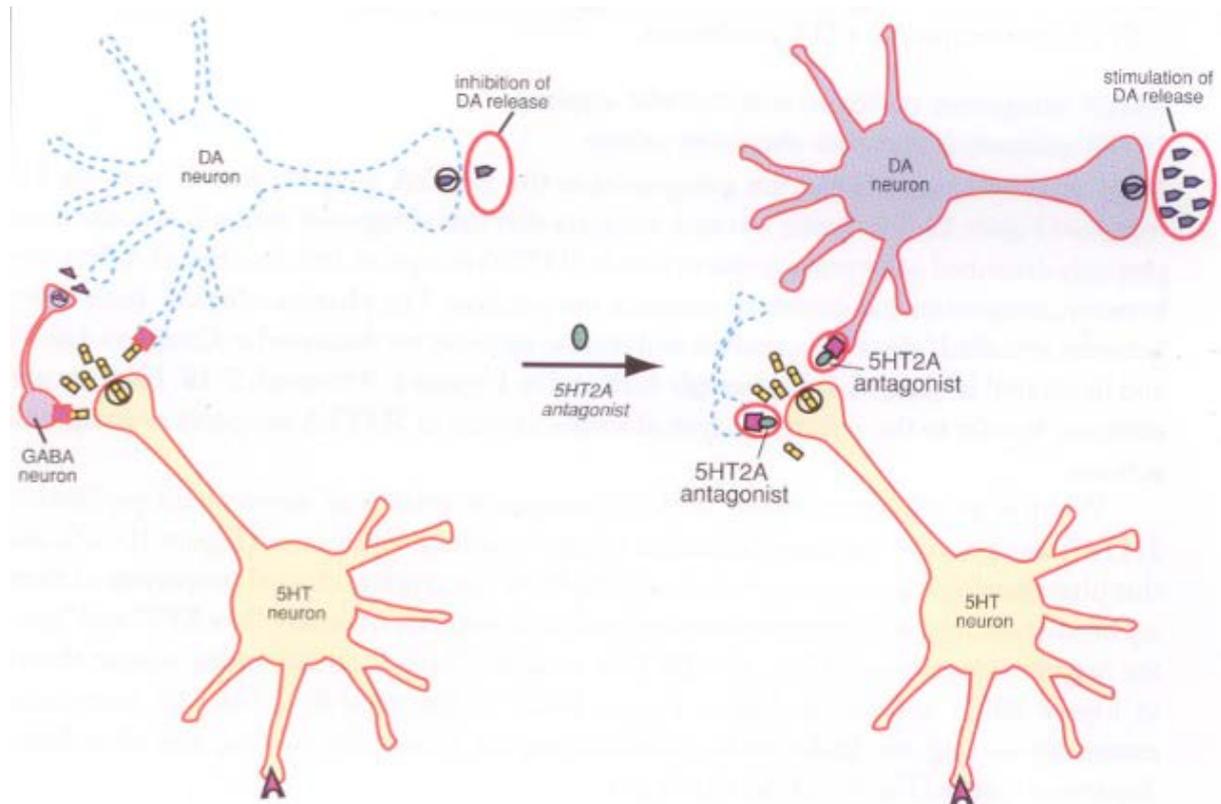


Abbildung 3: Steuerung der striatalen Dopaminfreisetzung durch Serotoninbindung am 5-HT_{2A}-Rezeptor (18)

Ein Antagonismus an 5-HT₂-Rezeptoren erhöht somit die Dopaminfreisetzung im *Striatum*. Der gleiche Effekt wird auch durch Stimulation von Rezeptoren vom Typ 5-HT_{1A} erreicht. Eine Blockade des 5-HT₂-Rezeptors, gegebenenfalls auch in Verbindung mit agonistischen Eigenschaften an 5-HT₁, ist somit geeignet, dem lokalen Dopaminmangel im *Striatum* entgegenzuwirken und die daraus entstehende Negativsymptomatik und Kognitionsdefizite zu verbessern. Dementsprechend ist ein zusätzlicher 5-HT₂-Antagonismus ein typisches Merkmal von Antipsychotika der zweiten Generation, die auch als atypische Antipsychotika bezeichnet werden (9).

Selektive Rezeptorblockaden bei Ratten bestätigten diesen Ansatz im Tiermodell. *Huang et al.* stellten fest, dass sowohl ein partieller Agonismus am Serotoninrezeptor 5-HT₁ als auch eine antagonistische Wirkung von Lurasidon am 5-HT₇ gleichermaßen dazu beitragen, den Dopaminefflux im präfrontalen *Cortex* zu steigern (19), wo der lokale Dopaminmangel als ursächlich für kognitive Defizite gilt (7). Dass diese kombinierte Wirkung an 5-HT₁ und 5-HT₇ eine entscheidende Rolle bei der Förderung von kognitiven Prozessen und Objekterkennung („*novel object recognition*“) sowie der Besserung von Gedächtnisproblemen spielt, wurde mehrfach bestätigt (20-22). Auch psychomotorische Defizite wurden bei Mäusen durch eine 5-HT₇-Blockade positiv beeinflusst (23). Am Menschen konnten *Harvey et al.* in klinischen Studien unter Lurasidongabe ebenfalls eine Verbesserung der durch einen kortikalen Dopaminmangel bedingten kognitiven Defizite erreichen (24, 25).

Die Rolle von NMDA-Rezeptoren bei der Schizophrenie

Kognitive Defizite bei Patienten mit Schizophrenie werden außerdem u. a. auf eine Blockade von Rezeptoren des Neurotransmitters N-Methyl-D-Aspartat (NMDA) auf glutamergen Neuronen zurückgeführt. Die exogene Blockade von NMDA-Rezeptoren dient als Modell für motorische und kognitive Defizite der Schizophrenie (26). Allerdings ist die kausale Beteiligung dieser Fehlfunktionen an der Pathogenese der Schizophrenieerkrankung und ihre eventuelle Vermittlung über direkte Rezeptorinteraktionen oder eher indirekte Mechanismen (5-HT-Transduktion) noch nicht abschließend geklärt.

Es gibt eine Vielzahl von Hinweisen darauf, dass Lurasidon insbesondere durch die Kombination aus 5-HT_{1A}-Agonismus (27) und 5-HT₇-Antagonismus (19, 28) zu einer indirekten, nicht aber zu einer direkten (28) Verbesserung der NMDA-Signaltransduktion und damit der kognitiven Fähigkeiten beiträgt.

Zusammenfassung der Rezeptorbindungseigenschaften von Lurasidon und der Effekte auf Schizophreniesymptome und Nebenwirkungen

Tabelle 2-3: Rezeptorbindungseigenschaften und Wirkung des Arzneimittels (4)

Rezeptoraktivität	Effekt	klinische Wirkung
Antagonist an D ₂	Hemmung übersteigter Dopaminfreisetzung	Besserung der Positivsymptomatik, Grundlage für antipsychotische Wirksamkeit
Antagonist an 5-HT ₂	Steigerung unzureichender Dopaminfreisetzung im <i>Striatum</i>	Besserung der Negativsymptomatik, der Kognition und der Gedächtnisleistung
Agonist an 5-HT ₁	Ausgleich des Dopaminmangels im präfrontalen <i>Cortex</i>	Besserung der Kognition
Antagonist an 5-HT ₇	Ausgleich des Dopaminmangels im präfrontalen <i>Cortex</i>	Besserung der Kognition
Agonist an α -Rezeptoren	leichte adrenerge Stimulation	keine sedierende Wirkung
keine Muskarin-Rezeptorbindung	keine unphysiologische Acetylcholinausschüttung	keine cholinergen Nebenwirkungen wie z. B. Obstipation, Sehstörungen, trockenem Mund und kognitiven Einschränkungen, keine Sedierung
keine Histamin-Rezeptorbindung	keine Histaminausschüttung	keine Gewichtszunahme, keine Sedierung

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Alle derzeit in Deutschland zugelassenen Antipsychotika unterscheiden sich in ihrem Rezeptorbindungsprofil. Grundsätzlich wird anhand der chemischen Struktur und der verschiedenen Rezeptoraffinitäten zunächst in die beiden Hauptgruppen der klassischen und der neueren atypischen Antipsychotika (Atypika, SGA) unterschieden (9).

Unterschiede von Atypika zu klassischen Antipsychotika

Gemeinsam ist beiden Substanzklassen der Antagonismus an D₂-Rezeptoren und die Wirksamkeit auf die Positivsymptomatik, welche durch die dopaminerge Überfunktion im mesolimbischen System entsteht. Allerdings führt bei klassischen Antipsychotika (FGA, engl. *First Generation Antipsychotic*) die generelle Blockade von Dopaminrezeptoren in anderen Arealen zu lokalem Dopaminmangel und extrapyramidal-motorischen Symptomen (EPS), während die dopaminerge Hypofunktion im mesokortikalen System (und damit die Negativsymptomatik) nicht bzw. kaum beeinflusst wird, da keine oder nur eine geringe Affinität zu serotonergen Rezeptoren besteht (9).

Atypische Antipsychotika wie Lurasidon bewirken dagegen grundsätzlich über eine Blockade von 5-HT-Rezeptoren eine reaktive Freisetzung von Dopamin und wirken so in Regionen, in denen bereits ein lokaler Dopaminmangel besteht (*Striatum, Cortex*), der weiteren Dopaminblockade entgegen (s. o.). Damit wird auch die Negativsymptomatik günstig beeinflusst (2). Eine zusätzliche Kombination mit einem 5-HT_{1A}-Agonismus verhindert eine überschießende Dopaminrezeptorblockade in der nigrostriatalen Nervenbahn, wo Dopamin zur Übertragung von motorischen Reizen benötigt wird und die komplette Blockade zu Störungen der extrapyramidalbedingten Motorik und Parkinson-ähnlicher Symptomatik als Nebenwirkungen führen kann. Atypika unterscheiden sich von klassischen Antipsychotika durch eine geringere Inzidenz extrapyramidal-motorischer Symptome. Zusätzlich wird postuliert, dass, bei einigen Substanzen, 5-HT_{1A}-Agonismus sowie Antagonismus an 5-HT₆ und 5-HT₇ kognitive Defizite verringern (19).

Diverse vergleichende Untersuchungen legen nahe, dass eine Kombination aus D₂- und 5-HT_{2A}-Antagonismus mit „ausgewogener“ agonistischer Aktivität am 5-HT_{1A}-Rezeptor am besten zur Linderung der Symptome geeignet ist und sowohl metabolische als auch extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen auf niedrigem Niveau hält (22, 29).

Prinzipiell haben Atypika wie Lurasidon ein günstigeres Verträglichkeitsprofil als typische Antipsychotika; je nach Rezeptorbindungsprofil der Wirkstoffe ist das Spektrum der Nebenwirkungen aber sehr unterschiedlich ausgeprägt (9), was ein wichtiges Entscheidungskriterium bei der Differentialindikation der verfügbaren Substanzen ist; daher sind Atypika heute in der *de-novo*-Behandlung der Schizophrenie in der Regel Mittel der ersten Wahl (30).

Grundsätzlich muss in diesem Zusammenhang allerdings angemerkt werden, dass die zunehmenden Erkenntnisse zum Zusammenhang zwischen Rezeptorblockade, Signaltransduktion und Schizophreniesymptomatik nicht dahingehend missverstanden werden darf, dass der Pa-

thomechanismus der Schizophrenie aufgeklärt und die Behandlung damit eine spezifische wäre. Es gibt heute keine zuverlässige Methode, mit der das Ansprechen der Schizophrenie bei einem bestimmten Patienten auf ein bestimmtes Medikament vorhergesagt werden kann, und auch die Ausprägung der verschiedenen Symptomgruppen kann hier nur ungefähre Hinweise geben. Auch Substanzen mit einem ähnlichen Rezeptorbindungsprofil können bei einem gegebenen Patienten völlig unterschiedlich wirksam und verträglich sein; insofern ist das Prinzip von „Versuch und Irrtum“ ein unvermeidlicher Bestandteil der Schizophreniebehandlung (31).

Unterschiede von Lurasidon zu anderen Atypika

Das Rezeptorbindungsprofil von Lurasidon weist im Vergleich zu anderen Antipsychotika einige wichtige Unterschiede auf (4), die sich wie folgt zusammenfassen lassen:

- Höhere Affinität am D₂-Rezeptor als Clozapin und Olanzapin, vergleichbar mit Risperidon und dem klassischen Antipsychotikum Haloperidol: Gute Wirksamkeit gegen Positivsymptomatik
- Höhere Affinität am 5-HT_{2A}-Rezeptor als Clozapin und Olanzapin: Bessere Wirksamkeit gegen Negativsymptomatik
- Wesentlich höhere Affinität an 5-HT_{1a} und 5-HT₇ als Risperidon, Quetiapin und Clozapin (sowie wahrscheinlich Olanzapin): Bessere Wirksamkeit gegen kognitive Defizite
- Geringere Bindungen an α -Rezeptoren als Haloperidol und Quetiapin, vergleichbar mit Risperidon, Clozapin und Olanzapin: Weniger adrenerge Nebenwirkungen und sedierende Eigenschaften als Haloperidol
- Keine Bindung an Muskarinrezeptoren: Weniger cholinerge Nebenwirkungen als Olanzapin und Clozapin
- Keine Bindung an Histaminrezeptoren: Weniger Gewichtszunahme als bei Olanzapin Risperidon, Quetiapin, Clozapin und Haloperidol.

Die Bindung an Histamin- und Muskarinrezeptoren ist von Nachteil, da damit relevante Nebenwirkungen verbunden sind. Der Histaminagonismus wird als hauptverantwortlich für die Entwicklung der häufig exzessiven Gewichtszunahme und der anderen metabolischen Effekte (Steigerung von Nüchternblutglukose, Insulin, Cholesterin und Triglyzeriden, Entwicklung eines metabolischen Syndroms) sowie einer Sedierung unter Antipsychotika mit hoher Histaminrezeptoraffinität (wie Clozapin, Olanzapin, Risperidon und Quetiapin) angesehen (2, 32-34). Der Antagonismus am Muskarinrezeptor dagegen wird für die ebenfalls gravierenden anticholinergen Nebenwirkungen der SGA (Hypotension, Obstipation, Sehstörungen, kognitive Störungen) mit einer Affinität zu diesem Rezeptor (vor allem Clozapin und Olanzapin) verantwortlich gemacht (35, 36).

Auch unter den sonstigen in Deutschland relevanten Substanzen weist keine ein Rezeptorbindungsprofil auf, das dem von Lurasidon entspricht (Tabelle 2-4).

Tabelle 2-4: Vergleich der Wirkprofile atypischer Neuroleptika an den wichtigsten Rezeptoren. Eigene Übersicht nach semiquantitativen Angaben aus (2).

Neuroleptikum	Rezeptor							
	D ₂ (A)	5-HT _{1A} (Ag)	5-HT _{2A} (A)	5-HT _{2C} (A)	5-HT ₇ (A)	α ₁	M ₁ (A)	H ₁ (Ag)
Atypische Neuroleptika								
Aripiprazol	+++	+++	+++	+	+++	++	0	++
Clozapin	+	+	++	++	++	+++	+++	+++
Olanzapin	++	0	+++	++	+	++	++	+++
Quetiapin	+	+	++	+	++	+++	++	+++
Risperidon	++	+	++++	++	+++	+++	0	++
Lurasidon	+++	+++	+++	+	++++	++	0	0

++++ sehr hohe Affinität, +++ hohe Affinität, ++mittlere Affinität, + geringe Affinität, 0 sehr geringe bis fehlende Affinität

Legende: D₂ = Dopaminrezeptor, Subtyp 2, 5-HT_{1A} = 5-Hydroxytryptamin (= Serotonin)-Rezeptor Subtyp 1A, 5-HT₂ = 5-Hydroxytryptamin (= Serotonin)-Rezeptor Subtyp 2, M₁ = Muskarinrezeptor Subtyp 1, α₁ = Noradrenalin-alpha-Rezeptor Subtyp 1, H₁ = Histaminrezeptor Subtyp 1; A = Antagonist, Ag = Agonist

Die Unterschiedlichkeit der einzelnen Substanzen hinsichtlich des Rezeptor-Bindungsprofils bietet wertvolle Anhaltspunkte für die Differentialindikation und stellt eine wichtige Grundlage der individualisierten Schizophreniebehandlung dar. Das Krankheitsbild der Schizophrenie ist nicht einheitlich, sondern umfasst eine Vielzahl von unterschiedlichen Ausprägungen von Art und Schweregrad der Symptomatik (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.2). Hinzu kommt, dass Patienten trotz ähnlicher Symptome häufig sehr unterschiedlich auf dieselbe Medikation ansprechen (37, 38). Diese beiden Faktoren - die individuelle Ausprägung und das individuell unterschiedliche Ansprechen - erfordern demnach eine individualisierte Therapie. Dementsprechend sieht die deutsche S3-Leitlinie auch keine Standardtherapie vor, sondern empfiehlt eine Individualentscheidung, die sich an der Art und Ausprägung der Symptomatik des Einzelpatienten sowie am Nebenwirkungsprofil orientiert; Mittel der ersten Wahl sind heute dabei so gut wie durchgehend die atypischen Antipsychotika (30).

Bezüglich der Positiv- und Negativsymptomatik insgesamt weist Lurasidon ein stabiles Wirksamkeitsprofil auf: Es unterdrückt die Positivsymptomatik ebenso gut wie Risperidon und Haloperidol (aber besser als Clozapin und Olanzapin) und bessert die Negativsymptomatik (wo die atypischen Antipsychotika insgesamt unbestreitbare Vorteile haben) ebenfalls besser als Clozapin und Olanzapin. Zusätzlich legen neuere Untersuchungen nahe, dass Lurasidon durch seine Wirkung am 5-HT₇-Rezeptor stärker zur Verbesserung kognitiver Defekte beitragen kann als andere Substanzen ohne diese Rezeptoreigenschaften (39, 40).

Ein weiteres wichtiges Kriterium für die Auswahl der geeigneten Therapie ist das Nebenwirkungsspektrum, das insbesondere bei Patienten mit einschlägigen Risikofaktoren zum Tragen kommt. Ein Hauptproblem in der Behandlung der Schizophrenie ist das eigenmächtige Absetzen der Medikation durch den Patienten. Dies kommt in den meisten Fällen mindestens einmal, typischerweise im Verlauf einer Patientenkarriere aber mehrmals vor (41). Gleichzeitig sind Therapieadhärenz und Compliance in der Schizophreniebehandlung ausgesprochen wichtig; die Gesamtprognose der Patienten, aber auch die Häufigkeit von Hospitalisierungen und die Suizidalität hängen maßgeblich von der regelmäßigen Einnahme der Medikation ab (42). Ein sehr bedeutender Einflussfaktor auf die Therapiecompliance ist das Auftreten von Nebenwirkungen (41, 43, 44). Beispielsweise beenden ca. 60 % der Patienten eine Quetiapin-Therapie aufgrund von Nebenwirkungen innerhalb der ersten Wochen (45). Auch Dauertherapien mit anderen Atypika wie Risperidon werden häufig vorzeitig wegen Nebenwirkungen abgebrochen (46). Bezüglich des Auftretens von Nebenwirkungen bietet Lurasidon klinischen Daten zufolge gegenüber anderen atypischen Antipsychotika mehrere wichtige Vorteile:

- Im Gegensatz zu Clozapin, Olanzapin, Risperidon, Paliperidon und Quetiapin führt Lurasidon nicht zu einer Zunahme des Körpergewichts (29, 32, 34, 47, 48). Daraus resultiert eine bessere Therapieadhärenz in der Langzeitanwendung, woraus sich eine zuverlässigere Rückfallprophylaxe ergeben kann.
- Lurasidon hat keinen negativen Einfluss auf den Glukosestoffwechsel und auf das Diabetesrisiko (32, 49)
- Lurasidon bewirkt keine Verlängerung des QT-Intervalls im Elektrokardiogramm (EKG) (47, 50). Diesbezüglich kann Lurasidon als bestplatzierte Substanz einer Meta-Analyse von 15 Atypika (47) eine Behandlungsalternative auch für ältere Patienten oder Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren darstellen, insbesondere in der Dauertherapie.
- Lurasidon führt, im Gegensatz zu Risperidon, nicht zu einer Erhöhung des Prolaktinspiegels und diesbezüglicher Nebenwirkungen, d. h. Libidoverringerung, unphysiologischer Laktation, Testosteronmangel und erektiler Dysfunktion (47, 51, 52).

Insgesamt zeichnet sich Lurasidon gegenüber anderen atypischen Antipsychotika durch ein ausgeglichenes Wirkprofil auf Positiv- und Negativsymptomatik, bei besserer Wirksamkeit bezüglich kognitiver Defekte aus. Das vorteilhafte Verträglichkeitsprofil im Hinblick auf metabolische, kardiovaskuläre und hormonelle Nebenwirkungen, kann zu einer verbesserten Therapieadhärenz und Rückfallprophylaxe führen.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Latuda [®] ist für die Behandlung der Schizophrenie bei Erwachsenen ab 18 Jahren indiziert.	nein	21.03.2014	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen.

Quelle: Fachinformation Latuda[®], Stand: Juli 2014 (1)

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-6 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die administrativen Angaben wurden aus internen Datenbanken der Firma Takeda GmbH bzw. der Lurasidon entwickelnden Firma Dainippon Sumitomo Pharma / Sunovion entnommen.

Der ATC-Code und der Zulassungsstatus wurden der Fachinformation von Latuda[®] entnommen (1).

Zur Beschreibung des Wirkmechanismus von Lurasidon und anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel wurde auf die Lehrbücher „Arzneimittelwirkungen“ (9), „New Oxford Textbook of Psychiatry“ (11) und „Stahl’s Essential Psychopharmacology“ (2, 7), die Fachinformationen der Arzneimittel Risperidon (53), Olanzapin (54) und Quetiapin (55) sowie Sekundärliteratur zurückgegriffen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Takeda Pharma A/S. Fachinformation Latuda[®], Stand der Information: 07/ 2014.
2. Stahl SM. Antipsychotic agents. In: Stahl SM, editor. Stahl’s Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications 4th edition ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2013. p. 129-236.
3. Ichikawa O, Okazaki K, Nakahira H, Maruyama M, Nagata R, Tokuda K, et al. Structural insight into receptor-selectivity for lurasidone. *Neurochem Int.* 2012;61(7):1133-43.
4. Ishibashi T, Horisawa T, Tokuda K, Ishiyama T, Ogasa M, Tagashira R, et al. Pharmacological profile of lurasidone, a novel antipsychotic agent with potent 5-hydroxytryptamine 7 (5-HT7) and 5-HT1A receptor activity. *J Pharmacol Exp Ther.* 2010;334(1):171-81.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

5. Meyer JM, Loebel AD, Schweizer E. Lurasidone: A new drug in development for schizophrenia. *Expert Opin Investig Drugs*. 2009;18(11):1715-26.
6. Beaulieu JM, Gainetdinov RR. The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. *Pharmacol Rev*. 2011;63(1):182-217.
7. Stahl SM. Psychosis and schizophrenia. In: Stahl SM, editor. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications* 4th edition ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2013. p. 79-128.
8. Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS. Schizophrenia, "just the facts" 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophrenia research*. 2009;110(1-3):1-23.
9. Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Menzel S, Ruth P. Die Psyche beeinflussende Pharmaka (Psychopharmaka). In: Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Menzel S, Ruth P, editors. *Mutschler Arzneimittelwirkungen Pharmakologie, Klinische Pharmakologie, Toxikologie*. 10. vollständig neu bearbeitete und erweiterte Auflage ed. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2012. p. 150-61.
10. Gaebel W, Wölwer W. Schizophrenie. Gesundheitsberichterstattung des Bundes [Internet]. 2010 22.08.2014 09.05.2014]. Available from: <http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/Schizophrenie.pdf?blob=publicationFile>.
11. Andreasen N. Schizophrenia and acute transient psychotic disorders. In: Gelder M, Andreasen M, Lopez-Ibor J, Geddes J, editors. *New Oxford Textbook of Psychiatry*. 2nd edition ed. Oxford, New York: Oxford University Press; 2012. p. 521-95.
12. Kaiser S, Heekeren K, Simon JJ. The negative symptoms of schizophrenia: Category or continuum? *Psychopathology*. 2011;44(6):345-53.
13. Nuechterlein KH, Green MF, Kern RS, Baade LE, Barch DM, Cohen JD, et al. The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 1: Test selection, reliability, and validity. *Am J Psychiatry*. 2008;165(2):203-13.
14. Egerton A, Ahmad R, Hirani E, Grasby PM. Modulation of striatal dopamine release by 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptor antagonists: [¹¹C]raclopride PET studies in the rat. *Psychopharmacology (Berl)*. 2008;200(4):487-96.
15. Meltzer HY, Massey BW. The role of serotonin receptors in the action of atypical antipsychotic drugs. *Curr Opin Pharmacol*. 2011;11(1):59-67.
16. Meltzer HY, Massey BW, Horiguchi M. Serotonin receptors as targets for drugs useful to treat psychosis and cognitive impairment in schizophrenia. *Curr Pharm Biotechnol*. 2012;13(8):1572-86.
17. Miyamoto S, Miyake N, Jarskog LF, Fleischhacker WW, Lieberman JA. Pharmacological treatment of schizophrenia: A critical review of the pharmacology and clinical effects of current and future therapeutic agents. *Mol Psychiatry*. 2012;17(12):1206-27.

18. Stahl SM. Antipsychotic agents. In: Stahl SM, editor. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications* 3rd edition ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2008. p. 327-452.
19. Huang M, Horiguchi M, Felix AR, Meltzer HY. 5-HT_{1A} and 5-HT₇ receptors contribute to lurasidone-induced dopamine efflux. *Neuroreport*. 2012;23(7):436-40.
20. Horiguchi M, Meltzer HY. The role of 5-HT_{1A} receptors in phencyclidine (PCP)-induced novel object recognition (NOR) deficit in rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011;221(2):205-15.
21. Horisawa T, Nishikawa H, Toma S, Ikeda A, Horiguchi M, Ono M, et al. The role of 5-HT₇ receptor antagonism in the amelioration of MK-801-induced learning and memory deficits by the novel atypical antipsychotic drug lurasidone. *Behav Brain Res*. 2013;244:66-9.
22. Newman-Tancredi A. The importance of 5-HT_{1A} receptor agonism in antipsychotic drug action: rationale and perspectives. *Curr Opin Investig Drugs*. 2010;11(7):802-12.
23. Tajiri M, Hayata-Takano A, Seiriki K, Ogata K, Hazama K, Shintani N, et al. Serotonin 5-HT₇ receptor blockade reverses behavioral abnormalities in PACAP-deficient mice and receptor activation promotes neurite extension in primary embryonic hippocampal neurons: Therapeutic implications for psychiatric disorders. *J Mol Neurosci*. 2012;48(3):473-81.
24. Harvey P, Cucchiaro J, Pikalov A, Loebel A, Siu C, Harvey P, et al. Cognitive performance in patients with schizophrenia treated with lurasidone: Results from a placebo- and active-controlled acute phase study followed by a 6 month double-blind extension. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36:169-70.
25. Harvey P, Siu CO, Cucchiaro J, Pikalov A, Loebel A, Harvey P, et al. Impact of improved insight in schizophrenia: A double-blind lurasidone and quetiapine XR study. *European Neuropsychopharmacology*. 2013;23:285.
26. Meltzer HY, Horiguchi M, Massey BW. The role of serotonin in the NMDA receptor antagonist models of psychosis and cognitive impairment. *Psychopharmacology*. 2011;213(2-3):289-305.
27. Horiguchi M, Hannaway KE, Adekun AE, Jayathilake K, Meltzer HY. Prevention of the phencyclidine-induced impairment in novel object recognition in female rats by co-administration of lurasidone or tandospirone, a 5-HT_{1A} partial agonist. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37(10):2175-83.
28. Huang M, Panos JJ, Kwon S, Oyamada Y, Rajagopal L, Meltzer HY. Comparative effect of lurasidone and blonanserin on cortical glutamate, dopamine, and acetylcholine efflux: role of relative serotonin (5-HT)_{2A} and DA D₂ antagonism and 5-HT_{1A} partial agonism. *J Neurochem*. 2014;128(6):938-49.

29. McDonagh M, Peterson K, Carson S, Fu R, Thakurta S. Drug Class Reviews. Drug Class Review: Atypical Antipsychotic Drugs: Final Update 3 Report. Portland (OR): Oregon Health & Science University Portland; 2010.
30. Gaebel W, Falkai P. Behandlungsleitlinie Schizophrenie (Interdisziplinäre S3-Praxisleitlinien) Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie PuND, editor. Heidelberg: Springer; 2006.
31. Cutler A, Ball S, Stahl SM. Dosing atypical antipsychotics. CNS spectrums. 2008;13(5 Suppl 9):1-16.
32. De Hert M, Yu W, Detraux J, Sweers K, van Winkel R, Correll CU. Body weight and metabolic adverse effects of asenapine, iloperidone, lurasidone and paliperidone in the treatment of schizophrenia and bipolar disorder: A systematic review and exploratory meta-analysis. CNS drugs. 2012;26(9):733-59.
33. Panariello F, De Luca V, de Bartolomeis A. Weight gain, schizophrenia and antipsychotics: New findings from animal model and pharmacogenomic studies. Schizophr Res Treatment. 2011;2011:459284.
34. Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, Hunger H, Schmid F, Lobos CA, et al. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. Schizophrenia research. 2010;123(2-3):225-33.
35. Foster DJ, Jones CK, Conn PJ. Emerging approaches for treatment of schizophrenia: Modulation of cholinergic signaling. Discov Med. 2012;14(79):413-20.
36. Stahl SM, Shayegan DK. The psychopharmacology of ziprasidone: Receptor-binding properties and real-world psychiatric practice. The Journal of clinical psychiatry. 2003;64 Suppl 19:6-12.
37. Correll CU, Hauser M, Auther AM, Cornblatt BA. Research in people with psychosis risk syndrome: A review of the current evidence and future directions. J Child Psychol Psychiatry. 2010;51(4):390-431.
38. Prata D, Mechelli A, Kapur S. Clinically meaningful biomarkers for psychosis: A systematic and quantitative review. Neuroscience and biobehavioral reviews. 2014;45c:134-41.
39. Harvey PD, Ogasa M, Cucchiaro J, Loebel A, Keefe RS. Performance and interview-based assessments of cognitive change in a randomized, double-blind comparison of lurasidone vs. ziprasidone. Schizophrenia research. 2011;127(1-3):188-94.
40. Harvey PD, Siu CO, Hsu J, Cucchiaro J, Maruff P, Loebel A. Effect of lurasidone on neurocognitive performance in patients with schizophrenia: A short-term placebo- and active-controlled study followed by a 6-month double-blind extension. European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology. 2013;23(11):1373-82.

41. Marder SR. Monitoring treatment and managing adherence in schizophrenia. *The Journal of clinical psychiatry*. 2013;74(10):e21.
42. Novick D, Haro JM, Suarez D, Perez V, Dittmann RW, Haddad PM. Predictors and clinical consequences of non-adherence with antipsychotic medication in the outpatient treatment of schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2010;176(2-3):109-13.
43. Covell NH, Jackson CT, Weissman EM. Health monitoring for patients who have schizophrenia. Summary of the Mount Sinai Conference recommendations. *Postgrad Med*. 2006;Spec No:20-6.
44. Sernyak MJ. Implementation of monitoring and management guidelines for second-generation antipsychotics. *The Journal of clinical psychiatry*. 2007;68 Suppl 4:14-8.
45. Asmal L, Flegar SJ, Wang J, Rummel-Kluge C, Komossa K, Leucht S. Quetiapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;11:Cd006625.
46. Komossa K, Rummel-Kluge C, Schwarz S, Schmid F, Hunger H, Kissling W, et al. Risperidone versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(1):Cd006626.
47. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Örey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: A multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2013;382(9896):951-62.
48. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: A meta-analysis. *Lancet*. 2009;373(9657):31-41.
49. Kantrowitz JT, Citrome L. Lurasidone for schizophrenia: What's different? *Expert Rev Neurother*. 2012;12(3):265-73.
50. Kane JM. Lurasidone: A clinical overview. *The Journal of clinical psychiatry*. 2011;72 (Suppl 1):24-8.
51. Citrome L, Cucchiaro J, Sarma K, Phillips D, Silva R, Tsuchiya S, et al. Long-term safety and tolerability of lurasidone in schizophrenia: A 12-month, double-blind, active-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2012;27(3):165-76.
52. Peuskens J, Pani L, Detraux J, De Hert M. The effects of novel and newly approved antipsychotics on serum prolactin levels: a comprehensive review. *CNS drugs*. 2014;28(5):421-53.
53. Janssen-Cilag GmbH. Fachinformation Risperdal[®], Stand der Information: 12/2013; (01.09.2014). Available from: <http://www.fachinfo.de/#suche/fi/006013>.
54. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Zyprexa[®], Stand der Information: 04/2014; (01.09.2014). Available from: <http://www.fachinfo.de/#suche/fi/000024>.

55. Astra Zeneca GmbH. Fachinformation Seroquel[®], Stand der Information: 08/2014; (01.09.2014). Available from: <http://www.fachinfo.de/#suche/fi/001458>.