

Een antipsychoticum zonder dopamine-receptorblokkade?

S.K. Spoelstra, R. Bruggeman, H. Knegtering

Achtergrond	De huidige antipsychotica werken niet optimaal. Er is behoefte aan nieuwe middelen met nieuwe aangrijpingspunten. SEP-363856 is een trace amine-associated receptor 1 (TAAR1)-agonist en een serotonine 5-HT _{1a} -agonist met mogelijk antipsychotische eigenschappen.
Doel	De rationale voor de ontwikkeling van SEP-363856, de farmacologie van TAAR1/5-HT _{1a} -agonisten en de klinische werkzaamheid van SEP-363856 beschrijven.
Methode	Een narratieve review van de literatuur met behulp van PubMed, Embase en PsychINFO.
Resultaten	We vonden zes publicaties, waarvan één klinische fase 2-studie. Uit deze fase 2-studie blijkt dat SEP-363856 een effectief en goed te verdragen antipsychoticum is; positieve, maar ook negatieve symptomen verminderden; motorische bijwerkingen (akathisie) en prolactineverhoging traden niet op, terwijl metabole bijwerkingen nauwelijks optraden. Gerapporteerde bijwerkingen waren somnolentie en misselijkheid. De antipsychotische werking van SEP-363856 lijkt (pre)klinisch niet gebaseerd op D ₂ -antagonisme, maar op TAAR1- en 5-HT _{1a} -agonisme.
Conclusie	TAAR1- en 5-HT _{1a} -agonisten zoals SEP-363856 kunnen wellicht een nieuwe behandeloptie voor psychosen zijn. Hopelijk kunnen ze doorontwikkeld worden tot een antipsychoticum met een gunstig effectiviteits- en tolerabiliteitsprofiel, dat van meerwaarde is ten opzichte van het huidige behandelarsenaal.

De biologische basis van schizofrenie blijft een puzzel. De heersende dopaminehypothese veronderstelt dat dopaminerge hyperactiviteit, met name in het mesolimbische systeem, positieve symptomen veroorzaakt. Hieruit volgt dat dopamineblokkade (bijvoorbeeld met antipsychotica) tot afname van positieve symptomen leidt. Opmerkelijk is dat experimentele manipulatie, bijvoorbeeld door met amfetamine een hyperdopaminerge conditie in het mesolimbische systeem te induceren, niet onvoorwaardelijk leidt tot positieve symptomen zoals deze bij schizofrenie worden gezien. Mede om deze reden twijfelen veel onderzoekers aan de causale rol van dopaminerge overactiviteit in de pathofysiologie van psychotische symptomen. Wellicht is dopaminerge overactiviteit eerder een gevolg dan een oorzaak van een psychose (Stilo & Murray 2019; Dedic e.a. 2019).

Hypotheses

Twee andere hypothesen over het ontstaan van psychosen zijn de glutamaathypothese en de neuro-ontwikkelingshypothese. Volgens deze hypothesen kan secundair ook een hyperdopaminerge situatie optreden. De glutamaathypothese verwijst naar verstoring van het glutamaatsysteem. Zo leidt experimentele inname van fencyclidine (PCP), een methyl-D-asparaat(NMDA)-receptorantagonist, tot beïnvloeding van het glutamaatsys-

teem, wat leidt tot verschijnselen die lijken op de positieve en negatieve symptomen zoals die bij schizofrenie worden gezien (Dedic e.a. 2019; Una & Coyle 2019). De neuro-ontwikkelingshypothese suggereert dat schizofrenie het gevolg is van prenataal veroorzaakte veranderingen in de opbouw en/of werking van het brein door de interactie tussen genetische invloeden (bijv. veranderingen in het dopamine-, glutamaat- of immuunsysteem) en omgeving (bijv. ondervoeding, stress of infecties) (Stilo & Murray 2019; Dedic e.a. 2019).

Oude en nieuwe middelen

Sinds de (toevallige) ontdekking van antipsychotische eigenschappen van chloorpromazine rond 1950 zijn er vele nieuwe antipsychotica op de markt gekomen. Hun werking lijkt steeds weer op hetzelfde werkingsmechanisme te berusten, namelijk postsynaptisch (partieel) dopamine D₂-antagonisme, eventueel aangevuld met 5-HT_{2a}-antagonisme en/of affiniteit voor andere neurotransmittersystemen.

De laatste decennia heeft onderzoek zich ook gericht op het vinden van medicamenten met andere aangrijpingspunten dan dopamine D₂- en/of 5-HT_{2a}-receptoren. Voorbeelden van onderzochte aangrijpingspunten zijn: beïnvloeding van het glutamaatsysteem met liganden voor NMDA, mGluR2/3, alfa-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionzuur (AMPA), serotonerge

AUTEURS

Kor Spoelstra, psychiater en waarnemend geneesheer-directeur, Verslavingszorg Noord Nederland, Groningen.

Richard Bruggeman, hoogleraar Neuropsychiatrie van psychotische stoornissen en psychiater, Universitair Centrum Psychiatrie, Rob Giel Onderzoekscentrum/UMCG, Groningen.

Rikus Knegtering, psychiater, opleider en senior onderzoeker, Lentis Research en Universitair Medisch Centrum, Groningen.

Correspondentie

Dr. Kor Spoelstra (k.spoelstra@vnn.nl)

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 6-7-2021.

Citeren

Tijdschr Psychiatr. 2021;63(11):804-809

antagonisten (o.a. 5-HT_{2C}), liganden voor glycinetransporters (GlyT1), liganden voor nicotinerge α -7-receptoren, en liganden voor muscarine M₁/M₄-receptoren (Dedic e.a. 2019). Ondanks deze verschillende interessante aangrijpingspunten en hun theoretische kaders, hebben niet-dopaminerge middelen tot op heden niet tot klinisch toepasbare antipsychotica geleid.

Omdat de huidige medicamenteuze behandeling van psychosen suboptimaal is wat betreft effectiviteit en ongewenste effecten, is er dringend behoefte aan middelen met nieuwe werkingsmechanismen. In 2020 publiceerden Koblan en collega's een fase 2-onderzoek naar een nieuw middel met mogelijk antipsychotische eigenschappen met de titel '*A non-D2-receptor-binding drug for the treatment of schizophrenia*' (Koblan e.a. 2020a). Bijzonder aan dit middel is dat het geen affiniteit heeft voor postsynaptische dopamine D₂-receptoren, een eigenschap die alle tot op heden geregistreerde antipsychotica wel hebben. Uit preklinische gegevens blijkt dat het betreffende middel, SEP-363856, een agonist voor zogenaamde *trace amine-associated receptor 1* (TAAR1) en 5-hydroxytryptamine 1a(5-HT_{1a})-receptoren is. Omdat dit middel nog geen generieke naam heeft, wordt het vooralsnog aangeduid met SEP-363856.

Het middel lijkt psychotische symptomen te verminderen en heeft als belangrijkste ongewenste effecten (lichte) somnolentie en misselijkheid. Hoewel een veelbelovende fase 2-studie nog weinig zegt over de kans dat een onderzochte stof ook daadwerkelijk op de markt komt, is het toch opmerkelijk dat een middel zonder het gebruikelijke dopaminerg mechanisme wordt onderzocht (Krogmann e.a. 2019). De Amerikaanse Food and Drug Administration beschouwt SEP-363856 als een mogelijke doorbraak in het onderzoek naar nieuwe geneesmiddelen voor psychosen.

In dit artikel beschrijven wij de rationale voor de ontwikkeling van TAAR1- en 5-HT_{1a}-agonisten voor de behandeling van psychotische symptomen in het kader van schizofrenie. We staan stil bij de volgende vragen:

- Wat zijn trace-amines (TA's) en wat is TAAR1?

- Wat is het werkingsmechanisme van TAAR1- en 5-HT_{1a}-agonisten zoals SEP-363856?
- Wat zijn in het algemeen de theoretische voor- en nadelen van TAAR1- en 5-HT_{1a}-agonisten, en de gevonden voor- en nadelen van SEP-363856 in het bijzonder?

METHODE

We voerden een narratieve review uit door in PubMed, Embase en PsychINFO met de MeSH-zoektermen 'SEP-363856' AND 'schizophrenia' naar studies te zoeken die tot en met 1 maart 2021 werden gepubliceerd. Daarnaast zochten we in het Amerikaanse onderzoeksregister Clinicaltrials.gov naar SEP-363856-studies. Artikelen gevonden in referenties en kruisreferenties uit de gevonden studies vormden mede de basis van dit overzichtsartikel.

Trace-amines en TAAR1

Trace-amines

Trace-amines (TA's) zijn een groep endogene (lichaams-eigen) amines, voorbeelden zijn β -fenethylamine en tyramine (Gainetdinov e.a. 2018). TA's zijn structureel en metabool verwant aan klassieke monoamines (Ledonne e.a. 2011). Er zijn twee subklassen monoamines: 1. catecholamines (dopamine, adrenaline en noradrenaline), en 2. indolamines (serotonine en melatonine). Deze neurotransmitters oefenen hun effecten o.a. uit in hersengebieden die bij emotie en cognitie (bijv. aandacht en concentratie) betrokken zijn (o.a. amygdala en hippocampus). In vergelijking met dopamine, noradrenaline en serotonine zijn TA's in veel kleinere concentraties aanwezig in het brein, wat met hun extreem hoge omzetting en erg korte halfwaardetijd in verband is gebracht (Berry 2004).

Veel psychofarmaca beïnvloeden één of meer stadia van de synthese, opslag, afbraak of heropname van monoamines. SSRI's remmen bijvoorbeeld de heropname van

serotonine, terwijl antipsychotica de werking van dopamine via postsynaptische receptoren remmen. De TA's zijn in de jaren zeventig van de vorige eeuw voor het eerst beschreven. Een relatie tussen TA's en depressie, schizofrenie en de ziekte van Parkinson werd destijds al gesuggereerd (Miller 2011). Het onderzoek naar TA's liep echter dood, onder andere omdat er geen receptor werd gevonden.

TAAR1

In 2001 werd de ontdekking van de trace amine-associated receptor (TAAR) door twee onafhankelijke onderzoeksgroepen gepubliceerd (Borowsky e.a. 2001; Bunzow e.a. 2001). De receptor dankt zijn naam aan de affiniteit voor endogene amines (trace-amines, TA's). De TAAR1 zijn verspreid door het centrale zenuwstelsel te vinden: area tegmentalis ventralis (VTA), substantia nigra pars compacta (SNpc), dorsale raphe nuclei (DRN), limbische gebieden, amygdala, prefrontale cortex, basale ganglia en het ruggenmerg. In het centrale zenuwstelsel liggen TAAR1-receptoren aan het *presynaptische einde* van monoaminerge neuronen. TAAR1 komen vooral voor in gebieden waar dopaminerge (VTA en SNpc), serotonerge (DRN en VTA) en glutamaterge (cortex en amygdala) neuronen hun oorsprong hebben.

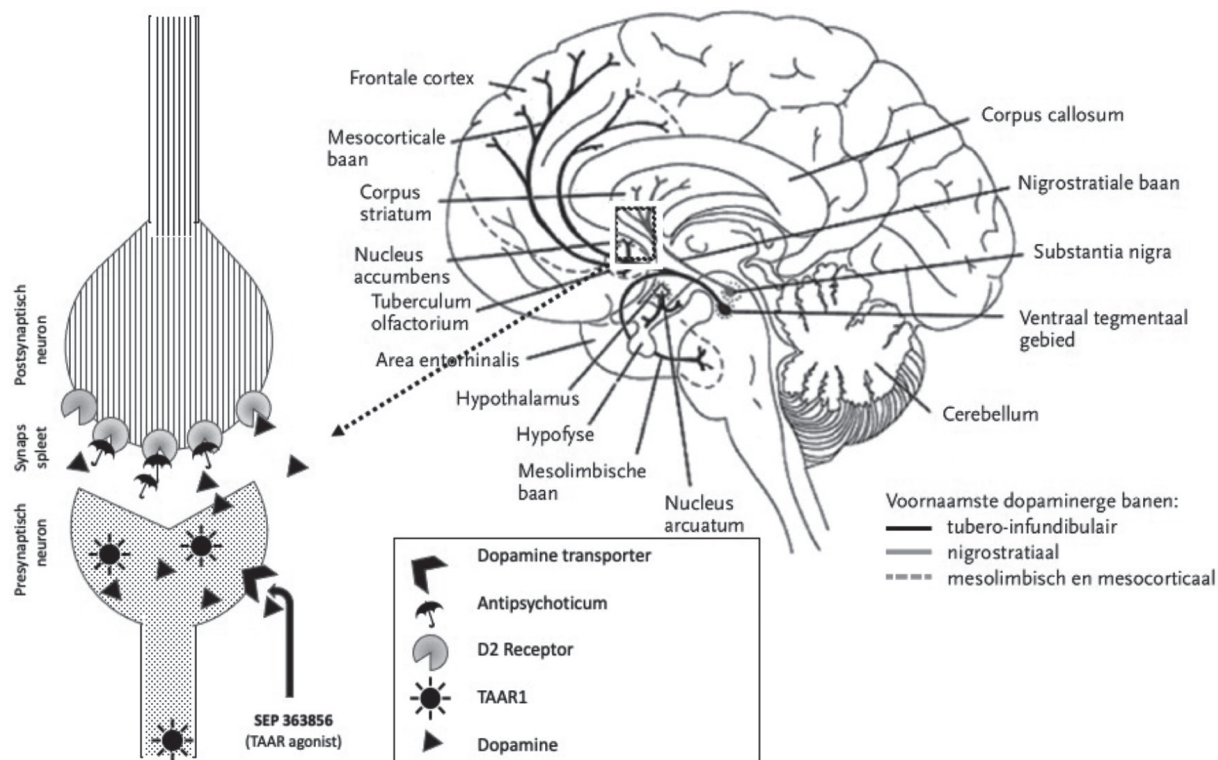
TA's reguleren via TAAR1 de dopaminerge output en zijn betrokken bij het beloningssysteem en het limbische systeem. Dit maakt de TAAR1 in theorie niet alleen een aangrijpingspunt voor de behandeling van schizofrenie, maar bijvoorbeeld ook voor bipolaire stoornissen en verslaving (Berry e.a. 2017).

Perifeer worden TAAR1 gevonden in de maag, darmen, bètacellen van de pancreas en witte bloedcellen. De TAAR1 wordt bij de mens gecodeerd door TAAR1-genen op chromosoom 6 (Berry e.a. 2017).

De TAAR1 ligt *intracellulair*, wat een belangrijk onderscheid is met veel andere receptoren. TAAR1 is een G-eiwitgebonden receptor, wat o.a. betekent dat deze werkt via een *second messengersysteem*. TAAR1-receptoren worden o.a. *presynaptisch* gevonden in dopaminerge neuronen in het brein. Er zijn negen TAAR-varianten ontdekt, waarbij TAAR1 relevant is voor mensen (Dodd e.a. 2020).

Stoffen die op TAAR1 ingrijpen (TAAR1-liganden) en van buiten het neuron komen (farmaca), moeten via een transportsysteem in het presynaptische neuron zien te komen, dan wel door de membraan diffunderen om de intracellulaire gelegen TAAR1-receptor te bereiken om hun effect uit te oefenen. De sterkte van het effect van een ligand (farmacon) hangt dan ook af van de mogelijk-

Figuur 1. Vereenvoudigde weergave van de effecten van huidige antipsychotica versus SEP-363856 (TAAR1-agonist) op dopaminerge receptoren



De figuur illustreert hoe, ter hoogte van de nucleus accumbens, de huidige antipsychotica verondersteld worden postsynaptisch aan te grijpen, terwijl SEP-363856 presynaptisch en intracellulair aangrijpt.

©S.K. Spoelstra, R. Bruggeman, H. Knegtering

heid om TAAR1 te bereiken en de affiniteit voor TAAR1 (Miller 2011). Er zijn liganden ontwikkeld (zoals SEP-363856) die met dopaminerge, serotonerge of noradrenerge transporters de membraan kunnen passeren op weg naar de intracellulaire TAAR1 (Dodd e.a. 2020) (zie figuur 1).

Serotonine 5-hydroxytryptamine 1a (5-HT_{1a})-agonist

Uit preklinische studies blijkt dat SEP-363856, behalve een TAAR1-agonist, ook een agonist voor 5-HT_{1a}-receptoren is. Activering van de TAAR1 remt het vuren van een subgroep van dopamineneuronen in de area tegmentalis ventralis (VTA), waardoor er minder dopaminerge stimulering van het (meso)limbische systeem optreedt (Dedic e.a. 2019). Uit diermodellen blijkt dat SEP-363856 farmacologisch geïnduceerde hyperactiviteit kan antagoniseren, hetgeen indicatief is voor antipsychotische werking (Kokkinou e.a. 2020).

Daarnaast werd door Dedic e.a. (2019) op basis van diermodellen gesuggereerd dat SEP-363856 het serotonerge systeem via 5-HT_{1a} in de dorsale raphe nuclei (DRN) medieert. In hun dierexperimentele studie, waarbij het effect van SEP-363856 op het serotoninesysteem (5-HT_{1a}) farmacologisch werd geblokkeerd door een 5-HT_{1a}-antagonist, namen de effecten die kunnen wijzen op antipsychotische eigenschappen af. De onderzoekers concludeerden hieruit dat de antipsychotische effecten van SEP-363856 deels via 5-HT_{1a}-agonistische activiteit voor serotonerge receptoren tot stand komen.

De 5-HT_{1a}-receptoren komen vooral voor in de DRN, cortex en het limbische systeem (bijv. hippocampus en amygdala). In de DRN zijn de 5-HT_{1a}-receptoren primair somatodendritische autoreceptoren die neuronaal vuren remmen, terwijl ze in de hippocampus en amygdala postsynaptische receptoren zijn.

Een mogelijke interpretatie is dat zowel het TAAR1- als 5-HT_{1a}-agonisme van SEP-363856 bijdraagt aan de antipsychotische effecten van SEP-363856. De modulerende effecten op de VTA worden in verband gebracht met mogelijke antipsychotische en antimanische effecten. Daarnaast worden effecten via 5-HT_{1a}-receptoren ook in verband gebracht met mogelijke gunstige effecten op angst en depressie.

Dedic en anderen brachten de receptorbezetting in vitro van SEP-363856 met positronemissietomografie (PET) in beeld: een hoge maximaal effectieve concentratie (EC₅₀; een maat voor agonistische potentie) bestaat er voor TAAR1 (0,14 µM) en 5HT_{1a} (2,3 µM); partieel agonistisch eigenschappen voor 5HT_{1D} (0,262 µM), 5HT₇ (6,7 µM), D₂ (10,44 µM en 8,02 µM), en geen klinisch relevante affiniteit (EC₅₀ > 10 µM) voor 5HT_{1D}, 5HT_{2A}, 5HT_{2C} en adrenerge receptoren α_{2A}. De auteurs vonden bij niet-humane primaten een geringe D₂-bezetting in klinische doseringen van SEP-363856, wat een niet-dopaminerge receptorbindende hypothese ondersteunt (Dedic e.a. 2019).

Resultaten van de literatuurstudie

Er werden op 1 maart 2021 zes publicaties over SEP-363856 gevonden, waarvan vijf originele publicaties: Dedic e.a. (2019); Koblan e.a. (2020a en b); Kokkinou e.a. (2020); Krogmann e.a. (2019) en Vinkers (2020). Op Clinicaltrials.gov waren op 31 maart 2021 veertien studies over de behandeling van schizofrenie met SEP-363856 aangemeld: elf fase 3-studies bij schizofrenie, één studie over SEP-363856-behandeling bij de ziekte van Parkinson, één studie naar de cardiale veiligheid van SEP-363856 en één positronemissietomografie (PET)-studie. De studie van Koblan e.a. (2020a) - tot op heden het enige gepubliceerde klinische onderzoek met SEP-363856 - zullen we uitgebreid bespreken. Daarnaast bespreken we kort de publicaties van Koblan e.a. (2020b), Dedic e.a. en Kokkinou e.a. en preklinisch onderzoek dat daaraan vooraf is gegaan.

Klinische studies met SEP-363856

Koblan e.a. onderzochten in een dubbelblind gerandomiseerde studie de effectiviteit en veiligheid van SEP-363856 bij patiënten met schizofrenie (met een ziekteduur van ten minste zes maanden) met een acute psychotische ontregeling (van minder dan twee maanden) (Koblan e.a. 2020a). Patiënten werden naar twee groepen gerandomiseerd en kregen gedurende vier weken 50 of 75 mg SEP (n = 120) of placebo (n = 125) (uitsluiting van patiënten ouder dan 40 jaar, en mensen met meer dan drie eerdere opnames i.v.m. psychotische ontregeling). In de SEP-groep maakten 94 mensen de studie af, terwijl in de placebogroep 99 mensen de studie voltooiden. De primaire uitkomstmaat was de verandering op de symptoomernst gemeten met de *Positive and Negative Symptom Scale* (PANSS) (Kay e.a. 1987). De gemiddelde totaalscore op de PANSS bij aanvang was 100,4 in de SEP-groep en 99,7 in de placebogroep, wat duidt op ernstige symptomen (Leucht e.a. 2005). Na de studie van vier weken was de gemiddelde afname van de PANSS-score 17,2 (minimaal tot aanzienlijk verbeterd) in de SEP-groep en 9,7 (niet of minimaal verbeterd) in de placebogroep (kleinste kwadraat-verschilscore was 7,5 (95%-BI: 11,9-3,0; p = 0,001)). Het blijft in eerste kortetermijnstudies altijd moeilijk de effecten goed in perspectief te zien; o.a. is de betekenis van sociale uitkomsten nog onduidelijk.

Behandeling met SEP-363856 was niet geassocieerd met extrapiramidale bewegingsstoornissen of prolactineverhoging, maar soms en voorbijgaand met misselijkheid (SEP 6/120 versus 4/125 placebo), dyspepsie (SEP 3/102 versus 0/125 placebo) en diarree (SEP 6/102 versus 1/125 placebo), en sedatie (SEP 8/120 versus 6/125 placebo). Bij één patiënt werd een plotseling overlijden door cardiale problemen gerapporteerd (dit betrof een 37-jarige vrouw met essentiële hypertensie, bij wie bij obductie coronaar vaatlijden en een longembolie werden vastgesteld) (Koblan e.a. 2020a).

Van de 94 mensen die in de trial de arm met de actieve component (SEP-363856) na vier weken voltooiden,

ontvingen 78 daarna 26 weken SEP-363856 in een aanvullend zogenaamd 'extensie'-open-labelonderzoek. In deze actieve groep werd geen verdere verbetering gezien (na 26 weken was de gemiddelde PANSS-afname -17,1 (SD 12,4)).

Van de 99 patiënten die de placebobehandeling afmaakten, kregen 79 daarna SEP-363856 in een extensiestudie. Bij hen was de gemiddelde verandering ten opzichte van de aanvangs-PANSS-score in week 26: -27,9 (SD 16,4 punten). Er werd dus ook een vermindering van de PANSS-totaalscore gevonden tijdens een aanvullende 26-weekse openlabelstudie met SEP-363856 in de initiële placebogroep (Koblan e.a. 2020B). Onduidelijk is waarom het effect in deze open extensiestudie zoveel groter lijkt dan in de gecontroleerde studie.

DISCUSSIE

Een recente veelbelovende placebogecontroleerde gerandomiseerde klinische (fase 2-)trial van een TAAR1- en 5HT_{1a}-agonist bij volwassenen met acute psychotische ontregeling heeft de interesse voor TAAR1 als een nieuw medicamenteus aangrijpingspunt voor psychosen aangewakkerd (Koblan e.a. 2020a; b). SEP-363856 is een nieuw farmacon dat geen postsynaptische D₂- en 5-HT_{2a}-antagonistische werking, maar agonistische eigenschappen voor TAAR1- (intracellulair en presynaptisch) en 5-HT_{1a}-receptoren heeft.

De (presynaptische) TAAR1 heeft een belangrijke rol in het moduleren van de neurotransmissie in dopaminerge circuits. In theorie leidt afname van presynaptische TAAR1-stimulatie bij dopaminezenewuiteinden van VTA-dopamineneuronen, veroorzaakt door een afname van TA's, tot een toename van de vuurfrequentie van VTA-dopamineneuronen (Ikemoto 2013). Omgekeerd hebben TAAR1-agonisten (zoals SEP-363856) een remmend effect op de vuurfrequentie van dopamine- en serotonineuronen, en ontlenen ze daaraan waarschijnlijk gunstige effecten op psychotische klachten en mogelijk ook op stemmings- en/of angstklachten (Dedic e.a. 2019).

In lijn met de theoretische voordelen bleken bij SEP-363856 geen bijwerkingen op te treden zoals prolactieverhoging en bewegingsstoornissen (Dodd e.a. 2020). Er traden nauwelijks metabole effecten in het bloed op. De belangrijkste ongewenste effecten van SEP-363856 bleken somnolentie en gastro-intestinale bijwerkingen (voorbijgaande misselijkheid).

De fase 2-studie van Koblan e.a. (2020a) heeft echter methodologische beperkingen zoals de korte duur ervan (4 weken), bij een vrij streng gedefinieerde groep patiënten (mensen ouder dan 40 jaar, met alcohol- en drugsproblemen, ecg- of laboratoriumafwijkingen, andere psychiatrische of somatische aandoeningen en/of suïcidale ideaties werden uitgesloten). Koblan en zijn team gebruikten in hun studie als uitkomstmaten de PANSS, de *Clinical Global Impressions Severity* (CGI-s) en de *Brief Negative Symptom Scale* (BNSS). Ze hebben niet andere

veelgebruikte uitkomstmaten gebruikt zoals (her)opnames, recidieven, mortaliteit, morbiditeit, cognitief functioneren en herstel.

Theoretisch gunstige effecten op stemming, angst, slaap- en negatieve symptomen moeten in de klinische praktijk nog blijken.

Vooral het innovatieve mechanisme maakt het de moeite waard om de effecten van TAAR1- en 5HT_{1a}-agonisten, zoals SEP-363856, verder klinisch te onderzoeken. Fase 3-onderzoeken zijn nu gaande om de klinische effecten en bijwerkingen van SEP-363856 te evalueren. Daarbij zijn ook de effectiviteit van SEP-363856 ten opzichte van bestaande middelen, alsmede de langetermijneffecten, van belang om de toepasbaarheid van SEP-363856 in de klinische praktijk te kunnen beoordelen.

CONCLUSIE

SEP-363856 blijkt geen postsynaptische dopamine-antagonistische eigenschappen te hebben, maar is vooral een TAAR1- en 5-HT_{1a}-agonist. SEP-363856 grijpt indirect (presynaptisch) in op het (limbische) dopaminesysteem en vertoont antipsychotische eigenschappen. Het presynaptische aangrijpingspunt zou klinische voordelen kunnen hebben in de behandeling van mensen met psychosen en mogelijk andere psychiatrische aandoeningen wat betreft effectiviteit en bijwerkingenprofiel. Zoals zo vaak het geval is met nieuwe fase 2- of fase 3-middelen, zal de meerwaarde van SEP-363856 uit toekomstig onderzoek moeten blijken.

LITERATUUR

- Berry MD, Gainetdinov RR, Hoener MC, e.a. Pharmacology of human trace amine-associated receptors: Therapeutic opportunities and challenges. *Pharmacol Ther* 2017; 180: 161-80.
- Berry MD. Mammalian central nervous system trace amines. *Pharmacologic amphetamines, physiologic neuromodulators*. J Neurochem 2004; 90: 257-71.
- Borowsky B, Adham N, Jones KA, e.a. Trace amines: identification of a family of mammalian G protein-coupled receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 8966-71.
- Bunzow JR, Sonders MS, Arttamangkul S, e.a. Amphetamine, 3,4-methylenedioxymethamphetamine, lysergic acid diethylamide, and metabolites of the catecholamine neurotransmitters are agonists of a rat trace amine receptor. *Mol Pharmacol* 2001; 60: 1181-8.
- Dedic N, Jones PG, Hopkins SC, e.a. SEP-363856, a novel psychotropic agent with a unique, Non-D2 receptor mechanism of action. *J Pharmacol Exp Ther* 2019; 371: 1-14.
- Dodd S, Carvalho A, Puri BK, e.a. Trace amine-associated receptor 1 (TAAR1): A new drug target for psychiatry? *Neurosci Biobehav Rev* 2020; 5: 30585-86.
- Gainetdinov RR, Hoener MC, Berry MD. Trace amines and their receptors. *Pharmacol Rev* 2018; 70: 549-620.
- Ikemoto K. Localization and functions of the D-neuron: significance in pathogenesis of schizophrenia. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi* 2013; 33: 141-7.
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987; 13: 261-76.
- Koblan KS, Kent J, Hopkins SC, e.a. A non-D2-receptor-binding drug for the treatment of schizophrenia. *N Engl J Med* 2020a; 382: 1497-506.

- Koblan KS, Hopkins S, Kent J, e.a. Safety and effectiveness of SEP-363856 in schizophrenia: results of a 6-month, open-label extension study. Poster presented at Psych Congress 2020 Virtual Experience; September 10-13, 2020.
- Kokkinou M, Irvine EE, Bonsall DR, e.a. Reproducing the dopamine pathophysiology of schizophrenia and approaches to ameliorate it: a translational imaging study with ketamine. *Mol Psychiatry* 2020; doi: 10.1038/s41380-020-0740-6.
- Krogmann A, Peters L, von Hardenberg L, e.a. Keeping up with the therapeutic advances in schizophrenia: a review of novel and emerging pharmacological entities. *CNS Spectr* 2019; 24: 38-69.
- Ledonne A, Berretta N, Davoli A, e.a. Electrophysiological effects of trace amines on mesencephalic dopaminergic neurons. *Front Syst Neurosci* 2011; 5: 56.
- Leucht S, Kane JM, Kissling W, e.a. What does the PANSS mean? *Schizophr Res* 2005; 15; 79: 231-8.
- Miller GM. The emerging role of trace amine-associated receptor 1 in the functional regulation of monoamine transporters and dopaminergic activity. *J Neurochem* 2011; 116: 164-76.
- Stilo SA, Murray RM. Non-genetic factors in schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep* 2019; 21: 100. doi: 10.1007/s11920-019-1091-3.
- Una Y, Coyle JT. Glutamate hypothesis in schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 2019; 73: 204-15.
- Vinkers H. Antipsychotica zonder dopaminereceptorblokkade. Belofte of hype? *Ned Tijdschr Geneeskd* 2020; 164: D5325.

SUMMARY

An antipsychotic without dopamine receptor blockade?

S.K. Spoelstra, R. Bruggeman, H. Knegtering

- Background** Current antipsychotic treatment is suboptimal. There is an urgent need for new antipsychotics with new mechanisms of action. SEP-363856 is a trace amine-associated receptor 1 (TAAR1) agonist and a serotonin 5-HT_{1a} agonist with potential antipsychotic properties.
- Aim** To describe the rationale for the development of SEP-363856, the pharmacology of TAAR1/5-HT_{1a} agonists, and the clinical efficacy of SEP-363856.
- Method** A narrative review of the literature using PubMed, Embase and PsychINFO.
- Results** Six publications were identified, one of which was a phase 2 clinical trial with SEP-363856. This phase 2 study shows that SEP-363856 is an effective and well-tolerated antipsychotic; positive, but also negative symptoms decreased; motor side effects (akathisia) and prolactin increase did not occur, while metabolic side effects hardly occurred. Reported side-effects were somnolence and nausea. The antipsychotic activity of SEP-363856 appears to be (pre)clinical not based on D₂ antagonism, but on TAAR1 and 5-HT_{1a} agonism.
- Conclusion** TAAR1 and 5-HT_{1a} agonists such as SEP-363856 may be a treatment option for psychosis. Hopefully they can be further developed into an antipsychotic with a favorable effectiveness and tolerability profile.