

# Therapeutische Anwendung von Aripiprazol-Depot

## Pharmakologische und pharmakokinetische Grundlagen

Walter E. Müller, Worms

Das atypische Antipsychotikum Aripiprazol steht seit kurzen in Form von Aripiprazol-Depot in einer intramuskulär applizierbaren Galenik zur Erhaltungstherapie der Schizophrenie zur Verfügung. Die durch Lyophilisation hergestellten Mikropartikel gehen langsam in Lösung und erlauben ein Dosierungsintervall von vier Wochen. Durch die sehr langsame Auflösungshalbwertszeit des Depots und die langsame Elimination des systemisch verfügbaren Aripiprazols wird innerhalb des Dosierungsintervalls ein sehr gleichmäßiger Plasmaspiegel gewährleistet. Therapeutische Wirkung und unerwünschte Wirkungen werden über Plasma-Aripiprazol vermittelt, sodass auch bei der Anwendung als Depot die gute antipsychotische Wirkung und ein innerhalb der Atypika sehr günstiges Nebenwirkungsspektrum vorhanden sind, die auf einen partiellen Dopaminrezeptor-Agonismus zurückzuführen sind. Besonders zu erwähnen wären das geringe Risiko für motorische Störungen, Gewichtszunahme und metabolische Veränderungen sowie die Abwesenheit von Sedierung und die eher günstigen Effekte auf die Kognition. Aripiprazol ist der einzige Partialagonist innerhalb der Atypika. Aripiprazol-Depot stellt damit eine interessante Erweiterung der zur Erhaltungstherapie der Schizophrenie zur Verfügung stehenden atypischen Antipsychotika dar.

**Schlüsselwörter:** Aripiprazol-Depot, Langzeittherapie, Schizophrenie, Pharmakokinetik, partieller Agonist, unerwünschte Wirkungen

*Psychopharmakotherapie* 2014;21:97–105.

Aripiprazol gehört zur Gruppe der atypischen Antipsychotika (atypischen Neuroleptika) und wurde Anfang der Achtzigerjahre zur Therapie der Schizophrenie eingeführt. In Deutschland ist es heute als Abilify® zur Akut- und Erhaltungstherapie der Schizophrenie und zur Akut- und Erhaltungstherapie manischer Phasen im Rahmen einer Bipolar-I-Erkrankung zugelassen [15]. Im Vergleich zu den meisten anderen atypischen Antipsychotika zeichnet sich Aripiprazol aufgrund seines besonderen Wirkungsmechanismus mit einem günstigen Spektrum von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) aus, mit fast keiner Gewichtszunahme oder sonstigen metabolischen UAW, keinem Prolactinanstieg, geringen extrapyramidalmotorischen UAW (EPS) und keinen EKG-Veränderungen. Dies wurde auch besonders bei den kli-

nischen Untersuchungen zur oralen Erhaltungstherapie als außergewöhnlicher Vorteil bewertet. Aripiprazol war hier im Hinblick auf den Endpunkt „Absetzen der Therapie wegen fehlender Wirkung bzw. wegen UAW der Placebo-Gruppe“ hochsignifikant überlegen, schnitt hier auch besser ab als Haloperidol und war vergleichbar mit oralem Olanzapin [12, 23, 39, 41].

Trotz günstigem UAW-Profil hat auch die orale Erhaltungstherapie mit Aripiprazol ein nicht zu unterschätzendes Compliance-Problem, ähnlich wie bei anderen atypischen Antipsychotika, da Compliance nicht nur durch Verträglichkeit sondern auch durch viele andere Faktoren beeinflusst wird. Eine Möglichkeit der Compliance-Verbesserung ist der Einsatz von injizierbaren Depot-Arzneiformen für typische, besonders aber auch atypische Antipsychoti-

ka, die Dosierungsintervalle zwischen zwei und vier Wochen erlauben [3, 10, 11, 17, 40, 45, 63]. Aripiprazol bietet sich aufgrund seiner guten Wirksamkeit und Verträglichkeit von Anfang an besonders für eine solche Arzneiform an, wie sie dann Mitte 2014 unter dem Namen *Abilify Maintena*® in Deutschland in die Therapie eingeführt werden wird [16, 36].

Die Zulassung beruht auf zwei großen Langzeitstudien [22, 43]. Die besonderen pharmakologischen und pharmakokinetischen Eigenschaften, die dieser Anwendung zugrunde liegen, werden im Folgenden ausführlich dargestellt.

---

Univ.-Prof. Dr. Walter E. Müller,  
Höhenstraße 49A, 67550 Worms,  
E-Mail: w.e.mueller@em.uni-frankfurt.de

## Die galenische Formulierung

Ziel einer Depotarzneiform ist die Aufrechterhaltung eines therapeutischen Plasmaspiegels über eine längere Zeit (in der Regel Wochen bis wenige Monate) durch eine einzelne Arzneimittelgabe. Die damit verbundenen langen Dosierungsintervalle sollen die regelmäßige Einnahme erleichtern und die Compliance verbessern, was besonders für die Depot-Antipsychotika gilt.

Depotarzneien können nicht mit jedem Wirkstoff hergestellt werden. Wesentliche Voraussetzung ist eine relativ geringe Tagesdosis (in der Regel im unteren Milligrammbereich), die meist mit einer hohen Affinität zur Zielstruktur einhergeht. Der Grund ist darin zu sehen, dass die Menge an Wirkstoff, die in eine Depotarzneiform gepackt werden kann, begrenzt ist. Da die Eliminationsprozesse für einen Wirkstoff, wenn er erst einmal im Blut ist, bei oraler Einnahme und bei Gabe als Depot (z. B. als Injektion) nicht unterschiedlich sind, kann die benötigte Menge in einer ersten vereinfachten Annäherung aus der oralen Erhaltungsdosis abgeschätzt werden, wenn der Wirkstoff nicht einen sehr großen First-Pass-Metabolismus hat. Beim Aripiprazol passt dies relativ gut: 400 mg Depot über vier Wochen im Vergleich zu einer täglichen Erhaltungsdosis von 15 mg. Hingegen würde eine Depotform für atypische Antipsychotika mit Tagesdosen von mehreren Hundert Milligramm (z. B. Clozapin, Sulpirid, Amisulprid) dermaßen große Dosen beim Depot erfordern, dass eine Verabreichung ins Gewebe nicht mehr möglich wäre.

Die galenische Herausforderung an einen Wirkstoff für die Depotzubereitung ist die Notwendigkeit, eine Zubereitung zu finden, die eine gleichmäßige Abgabe des Wirkstoffs aus der Arzneiform ins Gewebe beziehungsweise die Blutbahn über die gewünschte Zeit im Sinne einer Kinetik nullter Ordnung ermöglicht, also die Freisetzung der gleichen Menge des Wirkstoffs an jedem Tag als Voraussetzung für gleichmäßige Plasmaspiegel innerhalb des Dosierungsintervalls. Es wäre fatal, wenn die

Tab. 1. Atypische Depot-Antipsychotika am Markt und Vergleich zu Haloperidol-Depot

Substanz	Haloperidol	Risperidon	Olanzapin	Paliperidon	Aripiprazol
Handelsname	Haldol-Janssen Decanoat®	Risperdal-Consta®	Zypadhera®	Xeplion®	Abilify Maintena®
Wirkstoff	Haloperidol-Decanoat	Risperidon	Olanzapin-Pamoat	Paliperidon-Palmitat	Aripiprazol
Freisetzungsmechanismus	Prodrug: Hydrolyse durch Esterasen	Mikropartikel: Freisetzung durch langsames Auflösen des Wirkstoffs	Salz: langsame Dissoziation zu Olanzapin und Pamoasäure	Prodrug: Hydrolyse durch Esterasen	Mikropartikel: Freisetzung durch langsames Auflösen des Wirkstoffs
Formulierung	Lösung Sesamöl	Wässrige Suspension	Wässrige Suspension	Wässrige Suspension mit Nanokristallen	Trockenpulver für wässrige Lösungen
Dosierungsintervall	4 Wochen	2 Wochen	2–4 Wochen	4 Wochen	4 Wochen

Der Weg zur langsamen Freisetzung ist unterschiedlich. Haloperidol und Paliperidon erreichen dies durch Veresterung mit einer Fettsäure, Olanzapin durch Salzbildung mit Pamoasäure, Risperidon und Aripiprazol durch Verkapselung in Mikropartikel [16, 41].

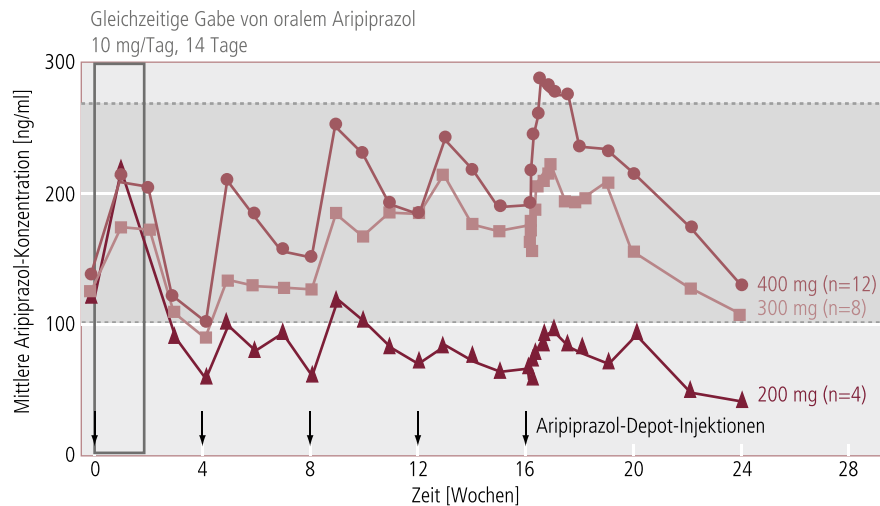
freigesetzte Menge von der vorhandenen Menge Wirkstoff bestimmt würde (Kinetik 1. Ordnung), dann hätte man am Anfang viel zu hohe und am Ende viel zu niedrige Plasmaspiegel.

Diese Anforderungen für einen Wirkstoff als Depotarzneiform erklären, dass für die atypischen Antipsychotika nur eine begrenzte Zahl an Depot-Präparaten zur Verfügung steht (Tab. 1). Welche galenischen Tricks letztlich gewählt werden, ist von den physikochemischen Eigenschaften des Wirkstoffs abhängig. Eine wichtige Voraussetzung für die langsame Bereitstellung ist eine kontrollierte Löslichkeit, die über verschiedene Strategien erreicht werden kann (Veresterung, Salzbildung, Herstellung sich langsam lösender Mikropartikel) (Tab. 1). Im Fall von Aripiprazol-Depot wurden durch Lyophilisation gewonnene sich langsam lösende Mikropartikel verwendet [44]. Für die Anwendung am Patienten ist der Weg eher von untergeordneter Bedeutung, was zählt ist das Resultat: der gleichmäßige Plasmaspiegel [32].

## Pharmakokinetik und Biotransformation

Die Pharmakokinetik einer Depotarzneiform wie bei Aripiprazol-Depot setzt sich aus zwei sehr unterschiedlichen, aber letztlich zusammenspielenden Mechanismen zusammen. Die Ab-

gabe ins Plasma wird von dem in der Regel intramuskulär injizierten Depot und seiner langsamen Lösung bestimmt, die Abnahme des Wirkstoffs aus dem Blut hängt von den klassischen Eliminationsmechanismen ab, im Falle des Wirkstoffs Aripiprazol vom hepatischen Metabolismus, und folgt den gleichen Kriterien wie bei einer oralen Einnahme. Im Fließgleichgewicht nach mehrfacher Anwendung des Depots (Abb. 1) spielen beide Mechanismen zusammen. Die über den Metabolismus täglich ausgeschiedene Menge wird durch die neu aus dem Depot gelöste Menge Wirkstoff ersetzt, sodass über viele Wochen ein relativ stabiler Plasmaspiegel erreicht wird (Abb. 1). Die Bedeutung der Pharmakokinetik des Depots kommt an zwei Punkten der Zeitachse zum Tragen. In den ersten Wochen nach der initialen Injektion ist die Aripiprazol-Freigabe aus dem Depot noch nicht ausreichend, um allein den gewünschten Plasmaspiegel von etwa 100 bis 200 ng/ml zu erreichen, sodass eine zusätzliche orale Einnahme von 10 mg Aripiprazol empfohlen wird (Abb. 1). Nach Absetzen der Depot-Injektionen wird der Plasmaspiegel zunächst nicht durch die klassische Eliminationshalbwertszeit beschrieben, sondern durch die Freigabe aus dem Depot (Tab. 2). Diese Halbwertszeit liegt bei etwa 47 Tagen (400-mg-Depot) beziehungsweise 40 Tagen



**Abb. 1. Pharmakokinetik von Aripiprazol-Depot an schizophrenen Patienten [29].**  
 Aripiprazol wurde in drei unterschiedlichen Dosen insgesamt 5-mal über 16 Wochen gegeben. Um den angestrebten Plasmaspiegelbereich (schraffierte Fläche) schneller zu erreichen, erhielten die Patienten in den ersten 14 Tagen zusätzlich 10 mg/Tag Aripiprazol oral. Die Darstellung ist modifiziert nach [29].

**Tab. 2. Pharmakokinetische Eckdaten für den Plasmaspiegelverlauf von Aripiprazol nach Gabe von Aripiprazol-Depot (400 mg bzw. 300 mg) [nach 29]**

Pharmakokinetische Parameter	Aripiprazol-Depot 400 mg	Aripiprazol-Depot 300 mg
$C_{max}$ [ng/ml]	316	269
$t_{max}$ [Tage]	7,1	6,5
$AUC_{\tau}$ [ $\mu\text{g} \times \text{h/ml}$ ] (SD)	163 (88,8)	140 (58,4)
$t_{1/2}$ [Tage] (SD)	46,5 (10,8)	29,9 (8,0)
$C_{min}$ [ng/ml] (SD)	212 (113)	156 (67,7)

Im Gegensatz zur sonstigen Bedeutung der Eliminationsprozesse für diese Konstanten werden sie bei Aripiprazol-Depot primär über die Abgabe aus dem Depot ins Plasma bestimmt. Basierend auf der  $AUC_{SS}$  (Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve im Steady-State) liegt das orale Äquivalent von 400 mg Aripiprazol-Depot bei 21,2 mg und von 300 mg Aripiprazol-Depot bei 15,9 mg; SD: Standardabweichung

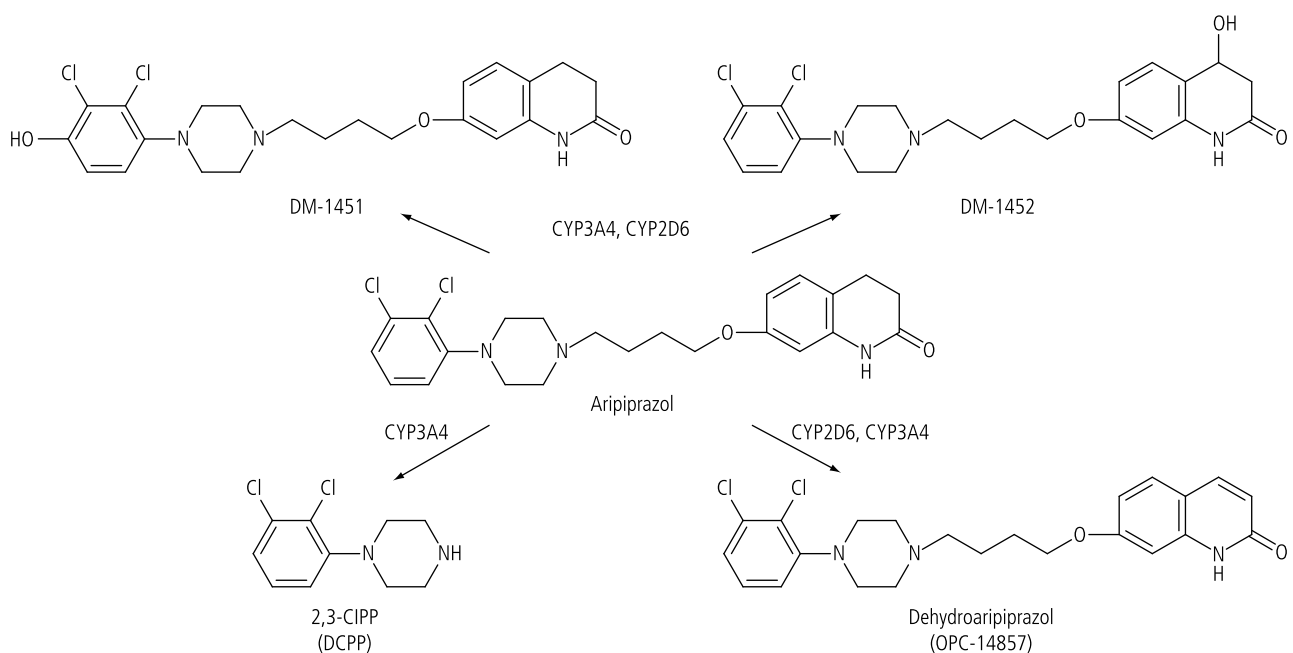
(300-mg-Depot). Erst ganz am Ende, wenn kein Wirkstoff mehr aus dem Depot freigesetzt werden kann, folgt der Plasmaspiegelverlauf den gleichen pharmakokinetischen Kriterien wie nach oraler Einnahme.

Die schon lange bekannten pharmakokinetische Daten zu oralem Aripiprazol sind in **Tabelle 3** zusammengefasst. Die Substanz wird relativ langsam resorbiert mit einer Zeit zum maximalen Plasmaspiegel von etwa drei bis fünf

**Tab. 3. Die wichtigsten pharmakokinetischen Daten zu oralem Aripiprazol [15, 52]**

Empfohlene Dosis	10–15 mg/Tag (maximal 30 mg)
Terminale Halbwertszeit ( $t_{1/2}$ )	100 h
• Schlechte CYP2D6-Metabolisierer	150 h
• Extensive CYP2D6-Metabolisierer	75 h
Zeit bis Fließgleichgewicht (Steady-State)	20 Tage
Maximale Plasmaspiegel nach oraler Einnahme	3–5 h
Bioverfügbarkeit	87 %
Verteilungsvolumen	4,9 l/kg
Metabolismus	Über CYP2D6 und CYP3A4
Hauptmetabolit (aktiv)	Dehydroaripiprazol

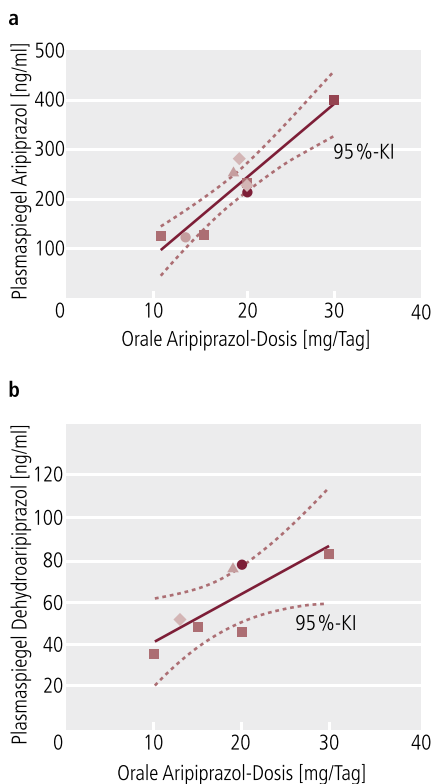
CYP: Cytochrom P450



**Abb. 2. Schema des Metabolismus von Aripiprazol am Menschen.**

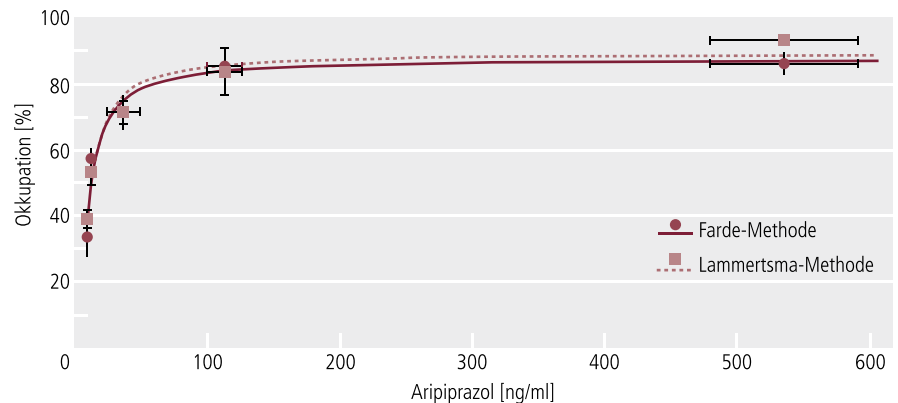
Hauptmetabolit ist Dehydroaripiprazol, das als aktiver Metabolit zur Wirkung beiträgt. Seine Plasmaspiegel erreichen etwa ein Drittel der Plasmaspiegel der Muttersubstanz [mod. nach 9].

Stunden und verteilt sich zeitlich ähnlich in die Gewebe, einschließlich des Gehirns, hat aber ein relativ kleines Verteilungsvolumen von 4,9 l/kg, was gegen eine hohe Anreicherung im Gewebe spricht. Aripiprazol wird hauptsächlich metabolisch eliminiert unter Beteiligung von Cytochrom P450(CYP)-2D6 und CYP3A4 (**Abb. 2**). Hauptmetabolit ist Dehydroaripiprazol, das analog Aripiprazol wirksam ist. Nur geringe Mengen werden unverändert über die Fäzes und den Urin ausgeschieden. Die terminale Elimination ist mit einer Halbwertszeit von etwa vier Tagen sehr langsam. Dadurch benötigt es auch rund 20 Tage, bis nach Beginn einer oralen Therapie ein Steady-State des Plasmaspiegels eingestellt ist, beziehungsweise werden 20 Tage benötigt, bis sich nach Dosisänderung (Reduk-



**Abb. 3. Zusammenfassung [52] der Daten aus verschiedenen Untersuchungen zur Beziehung zwischen oraler Dosis von Aripiprazol und den gemessenen Plasmaspiegeln der Muttersubstanz (3a) sowie dem wirksamen Hauptmetaboliten Dehydroaripiprazol (3b).**

Jeder der Punkte stellt die Mittelwerte einer unabhängigen Untersuchung dar. Die gestrichelten Linien sind die 95%-Konfidenzintervalle (KI) und die gestrichelten Linien die berechneten linearen Korrelationen. Die Darstellungen sind modifiziert nach [52].



**Abb. 4. Die Beziehung von Plasmakonzentration von Aripiprazol und der Okkupation des primären pharmakologischen Targets (Dopamin-D<sub>2</sub>-Rezeptor im Striatum).**

Maximale Effekte sind bereits bei Konzentrationen etwas über 100 ng/ml erreicht. Die Untersuchung wurde an gesunden Probanden mit der Positronenemissionstechnik unter Verwendung des Radioliganden [<sup>11</sup>C]-Racloprid durchgeführt [62]. Die Rezeptorokkupation wurde nach zwei unterschiedlichen Methoden berechnet [62].

tion oder Erhöhung) das neue Fließgleichgewicht wieder eingestellt hat [6, 9, 52]. Der aktive Metabolit Dehydroaripiprazol (**Abb. 2**) wird auch sehr langsam mit einer mittleren Halbwertszeit von etwa 130 Stunden eliminiert [9]. Seine Plasmakonzentration ist etwa ein Drittel der Konzentration von Aripiprazol (**Abb. 3**).

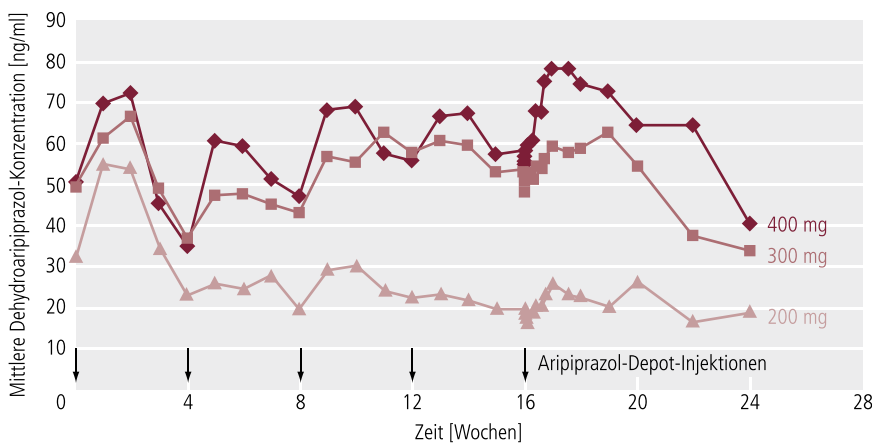
Aufgrund des relativ kleinen Verteilungsvolumens von Aripiprazol besteht im Mittel eine sehr gute Beziehung zwischen oraler Dosis und Plasmaspiegel, was auch für Dehydroaripiprazol gilt (**Abb. 3**). Trotzdem ist aufgrund der bekannten großen interindividuellen Varianz der beiden Enzyme CYP2D6 und CYP3A4 die interindividuelle Schwankung der Plasmaspiegel bei gegebener Dosis erheblich. Die dadurch entstehenden Probleme, Dosis beziehungsweise Plasmaspiegel mit der Wirkung zu korrelieren, können deutlich reduziert werden, wenn die Plasmaspiegel von Aripiprazol und Dehydroaripiprazol als Summe betrachtet werden [35].

In den ursprünglichen Zulassungsstudien hat man maximale therapeutische Wirkung von Aripiprazol bei schizophrenen Patienten mit einer Tagesdosis zwischen 10 mg und 20 mg gesehen [52], was Basis für die aktuellen Therapieempfehlungen ist [15]. Die bei diesen Dosen erreichten Plasmakonzentrationen (**Abb. 3a**) waren auch der angestrebte Dosisbereich bei der Entwicklung von Depot-Aripiprazol

(**Abb. 1**). Dieser Bereich wurde später auch durch D<sub>2</sub>-Rezeptor-Okkupationsstudien belegt, wo man am Menschen maximale Effekte (über 80% Okkupation) ab einem Plasmakonzentrationsbereich von etwa 100 ng/ml gesehen hat (**Abb. 4**) [62], der bereits im Mittel von einer oralen Tagesdosis von rund 10 bis 15 mg erreicht wird (**Abb. 3a**).

Es stellt sich natürlich die Frage, welche dieser allgemeinen pharmakokinetischen Parameter von oralem Aripiprazol für das Depot relevant sind. Wie bereits erwähnt, wird bei Aripiprazol-Depot der Plasmaspiegel durch die Lösung aus dem intramuskulär injizierten Depot bestimmt. Die Menge, die das Depot pro Tag abgeben muss, wird dagegen durch die Menge von Aripiprazol im Plasma bestimmt, die täglich eliminiert wird (**Abb. 1**). Dies ist natürlich eine Folge des oben beschriebenen hepatischen Metabolismus, sodass auch bei der Anwendung des Depots der primäre wirksame Metabolit Dehydroaripiprazol Plasmaspiegel von etwa einem Drittel der Plasmaspiegel der Muttersubstanz erreicht (**Abb. 5**). Dadurch dass der Plasmaspiegel beim Depot durch die Menge erreicht wird, die pro Tag aus dem Depot freigesetzt wird, und die Menge ersetzen soll, die durch den normalen Metabolismus eliminiert wird, ist der Plasmaspiegel bei Anwendung von Aripiprazol-Depot genauso empfindlich für pathophysiologische und pharmakologische Verände-





**Abb. 5.** Fast deckungsgleicher Verlauf der Plasmaspiegel von Dehydroaripiprazol zu den Plasmaspiegeln der Muttersubstanz (Abb. 1). Auch hier betragen die Werte etwa ein Drittel der Werte für Aripiprazol. Die Darstellung ist modifiziert nach [29].

rungen des Eliminationsprozesses. Das System ist sogar empfindlicher, da das banale Mittel einer Dosisanpassung der Muttersubstanz bei der oben erwähnten mittleren Halbwertszeit (über 40 Tage) wenig akuten Erfolg verspricht. Daher sollten Patienten mit bekanntem schnellem oder langsamem Metabolismus (**Tab. 1**) gegebenenfalls mit der nächst höheren beziehungsweise nächst niedrigeren Dosis behandelt werden. Langfristige Komedikation mit CYP2D6- oder CYP3A4-Inhibitoren beziehungsweise -Induktoren sollte vermieden werden. Kurzfristige Gabe (unter 14 Tage) ist möglicherweise aufgrund der Trägheit der Plasmaspiegelverläufe (**Abb. 1** und **5**) unter Kontrolle möglich [16]. Ähnlich wie bei oralem Aripiprazol ist der Plasmaspiegel sonst relativ unempfindlich, sodass bei älteren Patienten, Rauchern, Männern oder Frauen, Patienten mit unterschiedlicher ethnischer Angehörigkeit und selbst bei Patienten mit Störungen der Nieren- oder Leberfunktion keine generellen Dosisanpassungen empfohlen werden [16, 59].

## Pharmakologie

Die ersten Depot-Antipsychotika waren typische ältere Neuroleptika (Fluphenazin, Flupentixol, Haloperidol) – üblicherweise wie bei Haloperidol-Decanoat (**Tab. 1**) durch Veresterung mit längererkettigen Fettsäuren in eine sich nur langsam lösende Form über-

führt. Trotz guter Wirksamkeit waren sie mit deutlichen Akzeptanzproblemen verbunden, besonders auch wegen der nicht unerheblichen UAW der älteren Antipsychotika. Es lag daher nahe, auch für einige atypische Antipsychotika Depot-Arzneiformen zu entwickeln mit dem Ziel, deren bessere Verträglichkeit auch bei der Erhaltungstherapie und Rezidivprophylaxe auszunutzen (**Tab. 1**). Aripiprazol-Depot ist das jüngste dieser Depot-Atypika und bringt auch durch sein innerhalb der Gruppe der Atypika günstiges UAW-Profil gute Voraussetzungen für diese Anwendung mit. Grundlage für das besonders günstige UAW-Profil von Aripiprazol sind seine besonderen pharmakologischen Eigenschaften und als Grundlage dafür sein besonderes Rezeptorbindungsprofil.

### Antipsychotischer Wirkungsmechanismus: Partieller Agonismus bzw. partieller Antagonismus an Dopamin- $D_2$ -, $D_3$ -Rezeptoren

Die besondere Pharmakologie von Aripiprazol ist schon seit Jahren bekannt und soll daher hier nur relativ kurz zusammengefasst werden. Der interessierte Leser sei auf verschiedene Übersichtsarbeiten zur Pharmakologie dieses interessanten Atypikums verwiesen [12, 26, 38, 51]. Alle typischen und atypischen Antipsychotika wirken über eine Blockade von zentralen Dopamin-Rezeptoren vom  $D_2$ - und  $D_3$ -Typ antipsychotisch, wobei beson-

ders, aber nicht ausschließlich Rezeptoren in den mesolimbischen Projektionsgebieten eine große Rolle spielen. Die gleichzeitige Blockade dieser Rezeptoren in den Basalganglien und der Hypophyse erklärt die typischen UAW wie EPS und Prolactinanstieg, die man früher als nicht abtrennbar von der neuroleptischen Wirkung angesehen hat. Dieses Dogma wurde durch die Atypika – ausgehend vom Clozapin – durchbrochen, die alle weniger EPS und Prolactinanstieg (Ausnahme Amisulprid, mit Einschränkung Risperidon) zeigen als die alten Typika. Die Erklärung für die deutliche Reduktion der EPS ist darin zu sehen, dass die Atypika bei antipsychotischer Dosierung etwas geringer an  $D_2$ -Rezeptoren im Striatum binden als in den für die antipsychotische Wirkung wichtigen mesolimbischen Gebieten [37]. Wird die Dosis des Atypikums gesteigert, dann treten wegen höherer Blockade der  $D_2$ -Rezeptoren im Striatum (etwa über 80% Okkupation) auch bei den meisten Atypika vermehrt EPS auf. Die Mechanismen, über die die Reduktion von EPS bei den einzelnen Atypika erreicht wird, sind allerdings unterschiedlich. Entweder kann es aufgrund einer leichteren Verdrängbarkeit durch das im Striatum sowieso sehr hoch konzentrierte extrazelluläre Dopamin zu einer Bindungskompetition kommen (dies gilt für die sogenannten Fast-off-Substanzen [Clozapin, Quetiapin]), oder es kommt durch eine sehr starke gleichzeitige Blockade von  $5\text{-HT}_{2A}$ -Rezeptoren zu einer Desinhibition der nigrostriatalen dopaminergen Neuronen mit einer zusätzlichen erhöhten Dopamin-Freisetzung im Striatum (gilt zumindest auch für fast alle Atypika mit Ausnahme von Amisulprid) [37]. Aripiprazol ist hier die ganz große Ausnahme, da es diese Mechanismen nur bedingt bedient, mit sehr geringem Risiko für EPS und Prolactinerhöhungen, aber zweifelsfrei zu den Atypika zu zählen ist. Es hat die höchste Affinität zum  $D_2$ -Rezeptor aller Atypika und wäre daher nach der alten Klassifikation ein hochpotentes Neuroleptikum (**Tab. 4**), und es okkupiert unter therapeutischen Bedingungen auch deut-

Tab. 4. Halbmaximale Bindungskonstanten (als  $K_i$  in nmol/l) an relevante zentrale Rezeptoren für die in Tabelle 1 zusammengefassten Depot-Antipsychotika [12, 49]

Rezeptor	Antipsychotikum				
	Haloperidol	Risperidon	Paliperidon	Olanzapin	Aripiprazol
D <sub>1</sub>	210	620	670	31	265
D <sub>2</sub>	0,7	6	5	11	0,2
D <sub>3</sub>	2	14	7	49	0,8
D <sub>4</sub>	3	16	30	27	44
5-HT <sub>1A</sub>	2600	420	587	>7000	4
5-HT <sub>2A</sub>	45	0,2	0,2	4	3
5-HT <sub>2C</sub>	1500	63	71	23	15
α <sub>1</sub>	6	2	14	19	57
α <sub>2</sub>	360	8	17	230	–
H <sub>1</sub>	440	3	10	7	61
M <sub>1</sub>	>2000	>5000	>5000	2	>10000

Nimmt man an, dass man bei einem Affinitätsunterschied von einer Zehnerpotenz über der Targetaffinität (D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>) noch relevante Rezeptorokkupationen erwarten kann [37], sind nach diesen In-vitro-Daten für Aripiprazol noch der 5-HT<sub>1A</sub>- und der 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptor in vivo relevant

lich mehr als 80% der D<sub>2</sub>-Rezeptoren im Striatum (siehe Abb. 4). Dass Aripiprazol sich trotzdem atypisch verhält, liegt daran, dass die Substanz am D<sub>2</sub>- und D<sub>3</sub>-Rezeptor partialagonistische bzw. partialantagonistische Eigenschaften aufweist. Das bedeutet, dass es bei Bindung an den Rezeptor zwar agonistische Effekte auslöst, aber sehr viel schwächer, als dies ein voller Agonist kann. Der so genannte intrinsische bzw. agonistische Effekt von Aripiprazol beträgt etwa 25% des vollen Agonisten Dopamin, sodass es eher ein partieller Antagonist ist [8, 55, 57, 60, 61]. Der

aktive Metabolit Dehydroaripiprazol verhält sich an humanen D<sub>2</sub>-Rezeptoren analog, während Dehydroaripiprazol an der Ratte ein reiner D<sub>2</sub>-Antagonist zu sein scheint [60].

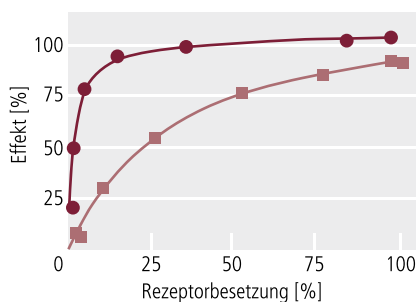
Unter bestimmten Bedingungen können nun solche partiellen Agonisten/Antagonisten funktionell entweder eher agonistische oder eher antagonistische Effekte auslösen. Zum einen hängt ihre Wirkung von der Konzentration des physiologischen Liganden (in diesem Fall Dopamin) ab. Bei hoher Ligandenkonzentration überwiegt die antagonistische Komponente, bei niedriger

Ligandenkonzentration kommt bei Bindung an den Rezeptor die eigene, wenn auch schwache, agonistische Komponente zum Tragen. So hat man vermutet, dass bei der pathologisch erhöhten präsynaptischen Dopamin-Freisetzung, wie man sie als funktionell relevant in mesolimbischen Strukturen annimmt [20, 42], der antagonistische, antipsychotische Effekt überwiegt, während dort, wo Dopamin weniger vermehrt freigesetzt wird (z. B. Striatum), die eigenen agonistischen Effekte zum Tragen kommen und weniger EPS entstehen. Eine andere Erklärung sind die unterschiedlichen Effekte auf die synaptische Neurotransmission eines partiellen Agonisten bei unterschiedlicher Größe der *Rezeptorreserve* (Abb. 6). Auch damit können regional unterschiedliche Effekte von Aripiprazol auf die dopaminerge Neurotransmission möglich werden [38, 56]. Partielle D<sub>2</sub>-Agonismus ist damit zweifelsfrei der Hauptmechanismus für die geringe Häufigkeit von EPS bei der Anwendung von Aripiprazol in der Behandlung der Schizophrenie bei gleichzeitig guter antipsychotischer Wirkung und auch für den praktisch fehlenden Effekt auf die Prolactinfreisetzung [1]. Erklären lässt sich durch den partiellen Agonismus aber auch, dass in manchen Fällen die etwas schwächere D<sub>2</sub>-Rezeptor-Blockade allein für eine volle Reduktion der psychotischen Symptome nicht ausreicht, was besonders bei Patienten, die mit hohen Dosen anderer Antipsychotika behandelt werden, Probleme bereiten kann [58].

#### Effekte an Serotonin-Rezeptoren

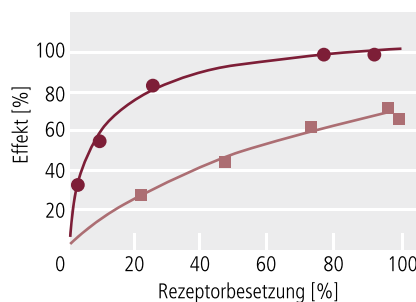
Aripiprazol bindet neben den Dopamin-Rezeptoren auch an eine Reihe anderer Neurorezeptoren (Tab. 4). Allerdings ist die Affinität zu allen anderen Systemen deutlich geringer. Nimmt man einen Unterschied der Bindungskonstante unter einer Zehnerpotenz als Grenzwert für eine pharmakologische Relevanz unter der Therapie an [37], dann ist bei Dosierungen von Aripiprazol im therapeutische Bereich (bis 30 mg pro Tag) gerade noch an den 5-HT<sub>1A</sub>-, den 5-HT<sub>2A</sub>- und mit Ein-

a Wirkung bei großer Rezeptorreserve



Besetzung bei:	50% Effekt	Max.-Effekt
● Dopamin	2%	100%
■ Aripiprazol	23%	90%

b Wirkung bei kleiner Rezeptorreserve



Besetzung bei:	50% Effekt	Max.-Effekt
● Dopamin	8%	100%
■ Aripiprazol	55%	60%

Abb. 6. Wirkung bei unterschiedlicher Rezeptorreserve.

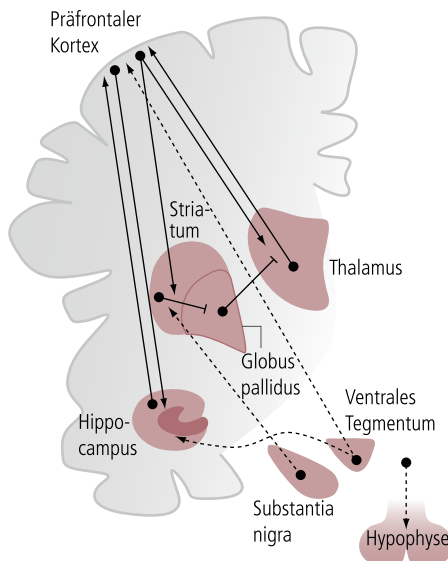
Bei großer Rezeptorreserve benötigt der volle Agonist Dopamin nur etwa 20% der Rezeptoren, um im vorgegebenen System volle Wirkung auszulösen. Der partielle Agonist benötigt für den gleichen Effekt 100% der Rezeptoren, da er ja an jedem Rezeptor allein weniger Effekt hat. Bei 100% Okkupation bekommt man aber auch mit dem partiellen Agonisten Aripiprazol die volle Wirkung. Benötigt allerdings schon der volle Agonist Dopamin alle vorhandenen Rezeptoren für volle Wirkung (kleine Rezeptorreserve), kann Aripiprazol selbst bei 100% Okkupation das System nicht voll aktivieren, mit dem Resultat eines partiellen Antagonismus [38].

**Einfluss auf den präfrontalen Kortex – relevant für Verbesserung der Negativsymptomatik und der Kognition**

- ▶ Erleichterte Freisetzung von Dopamin, vermittelt durch Blockade der 5-HT<sub>2A</sub>-, 5-HT<sub>2C</sub>- und präsynaptischer D<sub>2</sub>-Rezeptoren
- Hemmung der Serotoninwiederaufnahme und Agonismus am 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor

**Einfluss auf Hippocampus und größere Wirksamkeit auf Positivsymptomatik**

- ▶ Bevorzugte Bindung an mesolimbische D<sub>2</sub>-Rezeptoren
- ▶ 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptor-vermittelte Abnahme der Dopamin-Freisetzung
- D<sub>4</sub>-Antagonismus?



**Einfluss auf das Striatum – relevant für Senkung des EPS-Risikos**

- Geringere D<sub>2</sub>-Rezeptorbesetzung
- Schnelle Dissoziation vom D<sub>2</sub>-Rezeptor
- ▶ Erhöhte Freisetzung von Dopamin, vermittelt durch Blockade von 5-HT<sub>2A/C</sub>- und präsynaptischen D<sub>2</sub>-Rezeptoren oder durch Agonismus an 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren
- ▶ Partielle D<sub>2</sub>-Rezeptor-Agonismus

**Einfluss auf die Hypophyse – relevant für Senkung des Hyperprolaktinämie-Risikos**

- Geringere D<sub>2</sub>-Rezeptor-Affinität
- Schnelle Dissoziation vom D<sub>2</sub>-Rezeptor
- ▶ Erhöhte Freisetzung von Dopamin durch 5-HT<sub>2A/C</sub>-Antagonismus
- ▶ Partielle D<sub>2</sub>-Rezeptor-Agonismus

**Abb. 7. Schematische Darstellung der Beeinflussung der relevanten zentralen dopaminergen Systeme durch Antipsychotika.**

In allen vier Arealen zeigen alle Antipsychotika als gemeinsamen Nenner eine Blockade von D<sub>2</sub>-Rezeptoren. Die Mechanismen, die die atypischen Antipsychotika von den typischen unterscheiden, sind dargestellt. Die Mechanismen, die auch für Aripiprazol gelten, sind mit einem roten Pfeil markiert [mod. nach 27]. EPS: Extrapyramidales Syndrom

schränkung an den 5-HT<sub>2C</sub>-Rezeptoren mit einer relevanten Bindung von Aripiprazol zu rechnen. Diese theoretischen Überlegungen werden durch die Studie von Mamo et al. [30] bestätigt, wo bei schizophrenen Patienten mit Aripiprazol-Dosen bis 30 mg pro Tag D<sub>2</sub>-Rezeptor-Okkupationen von fast 90% erreicht wurden, gleichzeitig aber der 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptor nur zu etwa 50% und der 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor nur zu knapp 20% okkupiert war. Damit sind diese Rezeptoren sicher nur begrenzt am Wirkungsprofil von Aripiprazol am Patienten beteiligt. Auf der anderen Seite ist pharmakologisch (in vitro und im Tierversuch) eine Beteiligung beider serotonerger Rezeptoren an den Effekten von Aripiprazol gut belegt [5, 53]. Darüber hinaus scheint die relativ geringe In-vivo-Bindung von Aripiprazol an den 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor am Menschen [30] die reale Situation aufgrund methodischer Artefakte (relativ schwache Verdrängung des verwendeten Radioliganden vom 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor durch partielle Agonisten wie Aripiprazol) zu unterschätzen. Damit ist es durchaus möglich, dass die gleichzeitige Blockade von 5-HT<sub>2A</sub>- und 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren bei Aripiprazol zu den atypischen Eigenschaften beiträgt – in Analogie zu vielen anderen atypischen Antipsychotika [37] (Abb. 7). Am 5-HT<sub>1A</sub>-

Rezeptor verhält sich Aripiprazol wie das Anxiolytikum Buspiron, aber auch wie einige andere Atypika als partieller Agonist [21]. Über die mögliche Bedeutung dieses Effekts für zusätzliche Effekte von Aripiprazol auf Affekt und Kognition wird im nächsten Abschnitt näher eingegangen. Vielleicht sogar wichtiger als die Rezeptoren, an die Aripiprazol auch noch bindet, sind die allgemein für die UAW von Antipsychotika und Antidepressiva relevanten Neurorezeptoren, an die Aripiprazol unter therapeutischen Bedingungen nicht relevant (Tab. 4) bindet, was das sehr günstige UAW-Profil dieser Substanz innerhalb der Gruppe der atypischen Antipsychotika erklärt. Fehlende relevante Interaktion mit dem Histamin-H<sub>1</sub>-Rezeptor erklärt, dass die Substanz nicht sediert, und zusammen mit fehlender relevanter Bindung an den 5-HT<sub>2C</sub>-Rezeptor begründet diese Eigenschaft, warum Aripiprazol im Mittel zu keiner Gewichtszunahme führt und auch sonst im Hinblick auf metabolische Veränderungen (Glucose- und Lipidstoffwechsel) meist keine Unterschiede zu Placebo gezeigt hat; Aripiprazol ist hier somit innerhalb der Gruppe der atypischen Antipsychotika gut positioniert, was auch in einer Metaanalyse herausgearbeitet wurde [46]. Fehlende M<sub>1</sub>- und Alpha<sub>1</sub>-Affinität und

damit kaum anticholinerge und blutdrucksenkende beziehungsweise orthostatische Probleme zusammen mit der ausführlich erklärten geringen EPS- und Prolactin-Problematik runden dieses günstige UAW-Spektrum ab, was für die Langzeitanwendung in Form von Aripiprazol-Depot von großer Bedeutung ist [10, 11, 18, 39, 40, 45, 59].

**Effekte auf Affekt und Kognition**

Neben der Behandlung der Schizophrenie ist orales Aripiprazol auch für die Akutbehandlung manischer Phasen bei Bipolar-1-Patienten und zur Prävention manischer Phasen bei Bipolar-1-Patienten zugelassen [15] mit guter Wirkung und analog günstigem UAW-Profil [13, 33, 34]. Da eine antimanische Wirkung für praktisch alle untersuchten typischen und atypischen Antipsychotika gefunden wurde, kann man davon ausgehen, dass eine Blockade von D<sub>2</sub>- und D<sub>3</sub>-Rezeptoren auch bei der Aripiprazol-Anwendung bei Manie die pharmakologische Grundlage darstellt. Eine Reihe von offenen, aber auch von Placebo-kontrollierten Untersuchungen belegt eine gute klinische Wirksamkeit von Aripiprazol als Add-on-Medikation bei therapieresistenten Depressionen oder Angsterkrankungen [4, 24] allerdings ist Aripiprazol für keine der beiden Erkrankungen zugelassen. Auch



in Experimenten an der Ratte wurden anxiolytische Effekte von Aripiprazol beschrieben [7]. Als Mechanismus wurden besonders die Effekte von Aripiprazol an zentralen 5-HT<sub>1A</sub>- und 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren diskutiert [4]. Da aber die Aripiprazol-Dosis bei diesen Untersuchungen im Mittel bei 10 mg pro Tag lag, erscheinen diese Mechanismen bei der relativ geringen Rezeptorokkupation unter dieser Dosis [30] allein nicht ausreichend. Sehr viel wahrscheinlicher ist die Annahme, dass die bei dieser Dosierung sehr deutliche Bindung an präsynaptische D<sub>2</sub>-Rezeptoren und die damit verbundene Aktivierung der dopaminergen Neurotransmission den Hauptmechanismus der Wirkung von Aripiprazol bei affektiven Syndromen darstellt. Dies geht parallel mit Befunden, dass die Wirkung von Aripiprazol in einem Angstmodell an der Maus 5-HT<sub>1A</sub>-unabhängige Effekte zeigt [14]. Die präferenzielle Blockade bestimmter präsynaptischer D<sub>2</sub>-Rezeptoren kann durch unterschiedliche Rezeptorreserven (siehe Abschnitt „Antipsychotischer Wirkungsmechanismus“) in einigen Strukturen, die relevant für die Affektmodulation sind, erklärt werden.

Aripiprazol hat in verschiedenen Studien an schizophrenen Patienten Verbesserungen der kognitiven Einschränkungen gezeigt [2, 19, 25, 31, 47, 48]. Auch an der Ratte wurden Kognitionsverbessernde Eigenschaften von Aripiprazol beschrieben [7]. Solche Effekte sind keine Gruppeneigenschaft der Antipsychotika allgemein, sondern nur für einige andere, aber auch nicht alle der atypischen Substanzen bekannt [27]. Gemeinsamer Mechanismus scheint eine Erhöhung der präfrontalen Dopamin-Konzentration zu sein [28], wie sie auch für die anderen Kognitions-verbessernden Atypika beschrieben wurde [27]. Auf neuronaler Ebene scheint ein partialagonistischer Effekt an 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren im Vordergrund zu stehen [54], die möglicherweise auch aktivierende Effekte der Neuroplastizität auslösen [50]. Wie erwähnt, wurden die zusätzlichen Effekte von Aripiprazol auf Affekt und Ko-

gnition bereits bei der Akutbehandlung der Schizophrenie als günstig diskutiert und könnten daher auch bei der Langzeitbehandlung mit Aripiprazol-Depot von Vorteil sein.

## Zusammenfassung

Eine ganze Reihe von günstigen pharmakokinetischen und pharmakologischen Eigenschaften erklärt die bisher sehr guten klinischen Daten über Aripiprazol-Depot in der Erhaltungstherapie der Schizophrenie. Neben der langsamen Kinetik des Depots und der langen terminalen Eliminationshalbwertszeit sind es auf pharmakologischer Seite der partielle Agonismus am D<sub>2</sub>-Rezeptor und die zusätzliche Bindung an 5-HT<sub>2A</sub>- und 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren, die das sehr günstige Nebenwirkungsprofil bei guter antipsychotischer Wirkung erklären.

### Interessenkonflikterklärung

Der Autor war in den letzten Jahren als wissenschaftlicher Berater und/oder Vortragender für folgende Firmen tätig: Astra-Zeneca, Cassella-med, Janssen, Lundbeck, Schwabe.

### Therapeutic application of aripiprazole-depot: pharmacologic and pharmacokinetic basic principles

Aripiprazole-depot became recently available for the maintenance treatment of schizophrenia. After intramuscular injection of the microparticles made by lyophilisation, aripiprazole is only slowly released into the blood allowing a dosing interval of four weeks with a fairly stable blood level due to the long dissolution half-life of the depot and the long elimination half-life of plasma aripiprazole. The atypical properties of aripiprazole including good antipsychotic activity and low side effect profile with little EPS, no weight gain or metabolic changes and no sedation are mainly explained by its property as a dopamine receptor partial agonist. It is not sedative and seems to have rather cognition enhancing than cognition reducing properties.

**Key words:** Aripiprazole depot, pharmacokinetics, partial dopamine receptor agonism, tolerability

### Literatur

- Aihara K, Shimada J, Miwa T, Tottori K, et al. The novel antipsychotic aripiprazole is a partial agonist at short and long isoforms of D<sub>2</sub>-receptors linked to the regulation of adenylyl cyclase activity and prolactin release. *Brain Res* 2004;1003:9–17.
- Bervoets C1, Morrens M, Vansteelandt K, Kok F, et al. Effect of aripiprazole on ver-

bal memory and fluency in schizophrenic patients: results from the ESCAPE study. *CNS Drugs* 2012;26:975–82.

- Bitter I, Katona L, Zámboi J, Takács P, et al. Comparative effectiveness of depot and oral second generation antipsychotic drugs in schizophrenia: a nationwide study in Hungary. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013;23:1383–90.
- Blier P, Blondeau C. Neurobiological bases and clinical aspects of the use of aripiprazole in treatment-resistant major depressive disorder. *J Affect Disord* 2011;128(Suppl 1):S3–10.
- Bortolozzi A1, Díaz-Mataix L, Toth M, Cevalada P, et al. In vivo actions of aripiprazole on serotonergic and dopaminergic systems in rodent brain. *Psychopharmacology (Berl)* 2007;191:745–58.
- Boulton DW, Kollia G, Mallikaarjun S, et al. Pharmacokinetics and tolerability of intramuscular, oral and intravenous aripiprazole in healthy subjects and in patients with schizophrenia. *Clin Pharmacokinet* 2008;47:475–85.
- Burda K, Czubak A, Kus K, Nowakowska E, et al. Influence of aripiprazole on the antidepressant, anxiolytic and cognitive functions of rats. *Pharmacol Rep* 2011;63:898–907.
- Burris KD, Molski TF, Xu C, Ryan E, et al. Aripiprazole, a novel antipsychotic, is a high-affinity partial agonist at human dopamine D<sub>2</sub>-receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;302:381–9.
- Caccia S. Pharmacokinetics and metabolism update for some recent antipsychotics. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2011;7:829–46.
- Citrome L. New second-generation long-acting injectable antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Expert Rev Neurother* 2013;13:767–83.
- De Berardis D, Marini S, Carano A, Lang AP, et al. Efficacy and safety of long acting injectable atypical antipsychotics: a review. *Curr Clin Pharmacol* 2013;8:256–64.
- De Leon A, Patel NC, Crismon ML. Aripiprazole: a comprehensive review of its pharmacology, clinical efficacy, and tolerability. *Clin Ther* 2004;26:649–66.
- Dhillon S. Aripiprazole: a review of its use in the management of mania in adults with bipolar I disorder. *Drugs* 2012;72:133–62.
- Egashira N, Okuno R, Matsushita M, Abe M, et al. Aripiprazole inhibits marble-burying behavior via 5-hydroxytryptamine(5-HT)<sub>1A</sub>-receptor-independent mechanisms. *Eur J Pharmacol* 2008;592:103–8.
- Fachinformation Abilify® (2013).
- Fachinformation Abilify Maintena® (2013).
- Fleischhacker WW. Second-generation antipsychotic long-acting injections: systematic review. *Br J Psychiatry Suppl* 2009;52:S29–36.
- Gentile S. Adverse effects associated with second-generation antipsychotic long-acting injection treatment: a comprehensive systematic review. *Pharmacotherapy* 2013;33:1087–106.
- Hori H, Yoshimura R, Katsuki A, Hayashi K, et al. The cognitive profile of aripiprazole differs from that of other atypical antipsychotics in schizophrenia patients. *J Psychiatr Res* 2012;46:757–61.
- Howes OD1, Kambeitz J, Kim E, Stahl D, et al. The nature of dopamine dysfunction in



- schizophrenia and what this means for treatment. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:776–86.
21. Jordan S, Koprivica V, Chen R, Tottori K, et al. The antipsychotic aripiprazole is a potent, partial agonist at the human 5-HT<sub>1A</sub>-receptor. *Eur J Pharmacol* 2002;441:137–40.
  22. Kane JM1, Sanchez R, Perry PP, Jin N, et al. Aripiprazole intramuscular depot as maintenance treatment in patients with schizophrenia: a 52-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2012;73:617–24.
  23. Kasper S, Lerman MN, McQuade RD, Saha A, et al. Efficacy and safety of aripiprazole vs. haloperidol for long-term maintenance treatment following acute relapse of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2003;6:325–37.
  24. Katzman MA. Aripiprazole: a clinical review of its use for the treatment of anxiety disorders and anxiety as a comorbidity in mental illness. *J Affect Disord* 2011;128(Suppl 1):S11–20.
  25. Kern RS, Green MF, Cornblatt BA, Owen JR, et al. The neurocognitive effects of aripiprazole: an open-label comparison with olanzapine. *Psychopharmacology (Berl)* 2006;187:312–20.
  26. Kinghorn WA, McEvoy JP. Aripiprazole: pharmacology, efficacy, safety and tolerability. *Expert Rev Neurother* 2005;5:297–307.
  27. Leuner K, Müller WE. Dopamine in the prefrontal cortex and its different modulation by conventional and atypical antipsychotics. *Pharmacopsychiatry* 2007;40(Suppl 1):S17–26.
  28. Li Z, Ichikawa J, Dai J, Meltzer HY. Aripiprazole, a novel antipsychotic drug, preferentially increases dopamine release in the prefrontal cortex and hippocampus in rat brain. *Eur J Pharmacol* 2004;493:75–83.
  29. Mallikaarjun S1, Kane JM, Bricmont P, et al. Pharmacokinetics, tolerability and safety of aripiprazole once-monthly in adult schizophrenia: an open-label, parallel-arm, multiple-dose study. *Schizophr Res* 2013;150:281–8.
  30. Mamo D, Graff A, Mizrahi R, Shammi CM, et al. Differential effects of aripiprazole on D<sub>2</sub>-, 5-HT<sub>2</sub>-, and 5-HT<sub>1A</sub>-receptor occupancy in patients with schizophrenia: a triple tracer PET study. *Am J Psychiatry* 2007;164:1411–7.
  31. Maat A, Cahn W, Gijssman HJ, Hovens JE, et al. Open, randomized trial of the effects of aripiprazole versus risperidone on social cognition in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014;24:575–84.
  32. Mauri MC, Volonteri LS, Colasanti A, Fiorentini A, et al. Clinical pharmacokinetics of atypical antipsychotics: a critical review of the relationship between plasma concentrations and clinical response. *Clin Pharmacokinet* 2007;46:359–88.
  33. McIntyre RS, Soczynska JK, Woldeyohannes HO, Miranda A, et al. Aripiprazole: pharmacology and evidence in bipolar disorder. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8:1001–9.
  34. McKeage K. Aripiprazole: a review of its use in the treatment of manic episodes in adolescents with bipolar I disorder. *CNS Drugs* 2014;28:171–83.
  35. Molden E, Lunde H, Lunder N, Refsum H. Pharmacokinetic variability of aripiprazole and the active metabolite dehydroaripiprazole in psychiatric patients. *Ther Drug Monit* 2006;28:744–9.
  36. Motiwala FB, Siscoe KS, El-Mallakh RS. Review of depot aripiprazole for schizophrenia. *Patient Prefer Adherence* 2013;7:1181–7.
  37. Müller WE, Eckert A. Psychopharmakotherapie: pharmakologische Grundlagen. In: Möller HJ, Laux G, Kampfhammer HP (Hrsg.). *Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie. Band 1: Allgemeine Psychiatrie*. Heidelberg: Springer, 2011.
  38. Müller WE. Partieller D<sub>2</sub>-Agonismus und dopaminerge Stabilisierung durch Aripiprazol. *Psychopharmakotherapie* 2002;9:120–7.
  39. Park MH, Han C, Pae CU, Lee SJ, et al. Aripiprazole treatment for patients with schizophrenia: from acute treatment to maintenance treatment. *Expert Rev Neurother* 2011;11:1541–52.
  40. Park EJ, Amatya S, Kim MS, Park JH, et al. Long-acting injectable formulations of antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia. *Arch Pharm Res* 2013;36:651–9.
  41. Pigott TA, Carson WH, Saha AR, Torbeyns AF, et al.; Aripiprazole Study Group. Aripiprazole for the prevention of relapse in stabilized patients with chronic schizophrenia: a placebo-controlled 26-week study. *J Clin Psychiatry* 2003;64:1048–56.
  42. Pogarell O1, Koch W, Karch S, Dehning S, et al. Dopaminergic neurotransmission in patients with schizophrenia in relation to positive and negative symptoms. *Pharmacopsychiatry* 2012;45(Suppl 1):S36–41.
  43. Potkin SG, Raoufinia A, Mallikaarjun S, Bricmont P, et al. Safety and tolerability of once monthly aripiprazole treatment initiation in adults with schizophrenia stabilized on selected atypical oral antipsychotics other than aripiprazole. *Curr Med Res Opin* 2013;29:1241–51.
  44. Prescribing information Abilify Maintena. USA. Otsuka Pharmaceutica Co. 2013.
  45. Rauch AS, Fleischhacker WW. Long-acting injectable formulations of new-generation antipsychotics: a review from a clinical perspective. *CNS Drugs* 2013;27:637–52.
  46. Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, Hunger H, 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. *Schizophr Res* 2010;123:225–33.
  47. Sato G, Yoshimura S, Yamashita H, et al. The neurocognitive effects of aripiprazole compared with risperidone in the treatment of schizophrenia. *Hiroshima J Med Sci* 2012;61:75–83.
  48. Schlagenhauf F, Dinges M, Beck A, Wüstenberg T, et al. Switching schizophrenia patients from typical neuroleptics to aripiprazole: effects on working memory dependent functional activation. *Schizophr Res*. 2010;118:189–200.
  49. Schotte A, Bonaventure P, Janssen PF, Leysen JE. In vitro receptor binding and in vivo receptor occupancy in rat and guinea pig brain: risperidone compared with antipsychotics hitherto used. *Jpn J Pharmacol* 1995;69:399–412.
  50. Schreiber R, Newman-Tancredi A. Improving cognition in schizophrenia with antipsychotics that elicit neurogenesis through 5-HT<sub>1A</sub>-receptor activation. *Neurobiol Learn Mem* 2014;110C:72–80.
  51. Shapiro DA, Renock S, Arrington E, Chiodo LA, et al. Aripiprazole, a novel atypical antipsychotic drug with a unique and robust pharmacology. *Neuropsychopharmacology* 2003;28:1400–11.
  52. Sparshatt A, Taylor D, Patel MX, Kapur S. A systematic review of aripiprazole – dose, plasma concentration, receptor occupancy, and response: implications for therapeutic drug monitoring. *J Clin Psychiatry* 2010;71:1447–56.
  53. Stark AD, Jordan S, Allers KA, Bertekap RL, et al. Interaction of the novel antipsychotic aripiprazole with 5-HT<sub>1A</sub>- and 5-HT<sub>2A</sub>-receptors: functional receptor-binding and in vivo electrophysiological studies. *Psychopharmacology (Berl)* 2007;190:373–82.
  54. Sumiyoshi T, Higuchi Y, Uehara T. Neural basis for the ability of atypical antipsychotic drugs to improve cognition in schizophrenia. *Front Behav Neurosci* 2013;7:140.
  55. Tadori Y, Miwa T, Tottori K, Burris KD, et al. Aripiprazole's low intrinsic activities at human dopamine D<sub>2L</sub> and D<sub>2S</sub> receptors render it a unique antipsychotic. *Eur J Pharmacol* 2005;515:10–9.
  56. Tadori Y, Forbes RA, McQuade RD, Kikuchi T. Receptor reserve-dependent properties of antipsychotics at human dopamine D<sub>2</sub>-receptors. *Eur J Pharmacol* 2009;607:35–40.
  57. Tadori Y, Forbes RA, McQuade RD, Kikuchi T. In vitro pharmacology of aripiprazole, its metabolite and experimental dopamine partial agonists at human dopamine D<sub>2</sub> and D<sub>3</sub>-receptors. *Eur J Pharmacol* 2011;668:355–65.
  58. Takeuchi H, Remington G. A systematic review of reported cases involving psychotic symptoms worsened by aripiprazole in schizophrenia or schizoaffective disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 2013;228:175–85.
  59. Tourian L, Margolese HC. Extended-release intramuscular aripiprazole for maintenance pharmacotherapy in schizophrenia and related disorders. *Neuropsychiatry* 2013;3:345–54.
  60. Wood MD, Scott C, Clarke K, Westaway J, et al. Aripiprazole and its human metabolite are partial agonists at the human dopamine D<sub>2</sub>-receptor, but the rodent metabolite displays antagonist properties. *Eur J Pharmacol* 2006;546:88–94.
  61. Wood M, Reavill C. Aripiprazole acts as a selective dopamine D<sub>2</sub>-receptor partial agonist. *Expert Opin Investig Drugs* 2007;16:771–5.
  62. Yokoi F, Gründer G, Biziere K, Stephane M, et al. Dopamine D<sub>2</sub> and D<sub>3</sub>-receptor occupancy in normal humans treated with the antipsychotic drug aripiprazole (OPC 14597): a study using positron emission tomography and [<sup>11</sup>C]raclopride. *Neuropsychopharmacology* 2002;27:248–59.
  63. Zhornitsky S, Stip E. Oral versus long-acting injectable antipsychotics in the treatment of schizophrenia and special populations at risk for treatment non-adherence: A systematic review. *Schizophr Res Treatment* 2012;2012:407171. doi: 10.1155/2012/407171. Epub 2012 Feb 15.