

Aripiprazol in der Akuttherapie der Schizophrenie und der Manie bei bipolarer Störung

Klaus Wiedemann, Hamburg

In der Akutbehandlung der Schizophrenie und der bipolaren Störung fließt das Wirkprofil einer Substanz ganz besonders in die Entscheidung über eine Therapie mit ein. Bei Antipsychotika ohne primär sedierende Wirkung ist die notwendige Beruhigung und Verminderung der Anspannung ein besonderer Aspekt. Die Reduktion der psychotischen Anspannung und Aggressivität ist von gewünschten sedativen Effekten zu differenzieren. In verschiedenen Studien zeigte sich unter Aripiprazol eine Verbesserung der Agitation. Andererseits wurde aber auch eine Verschlechterung der psychotischen Symptomatik und eine Zunahme der Agitation beobachtet, insbesondere bei Umstellung von sedierenden Präparaten auf Aripiprazol. Im Folgenden werden pharmakologische Mechanismen sowie klinische Studien zum Einsatz dieser Substanz in der Akuttherapie der Schizophrenie und manischer Phasen einer Bipolar-I-Störung diskutiert.

Schlüsselwörter: Aripiprazol, Akuttherapie, Agitation

Psychopharmakotherapie 2011;18:2–9.

Die Therapie der Schizophrenie wird in den Therapieleitlinien häufig in drei Phasen unterteilt: die Akutphase, die postakute Stabilisierungsphase und die Remissionsphase. Die Akutphase einer schizophrenen Psychose kann klinisch sehr unterschiedlich verlaufen. Man unterscheidet die Verlaufsstadien

- Erstmanifestation einer Psychose nach einem individuell unterschiedlich lange bestehenden Prodromalstadium,
- Exazerbation einer phasisch oder chronisch progredient verlaufenden Psychose,
- akute Verschlechterung des klinischen Zustands beispielsweise durch Drogeneinnahme, Absetzen der Medikation, zusätzliche Stressoren oder andere Einflüsse.

Bei der Manie lassen sich gleichermaßen verschiedene Therapiephasen abgrenzen: Akutphase, Stabilisierungsphase und Remissionsphase (mit Rezidivprophylaxe).

Neben der Therapie der akuten Symptome im Sinne einer möglichst raschen Besserung der Krankheitserscheinungen und krankheitsbedingten Beeinträchtigungen sind immer auch die Rückführung der häufig auftretenden Selbst- oder Fremdgefährdung und der Aufbau einer therapeutischen Beziehung wichtige Elemente einer Akutbehandlung. Insbesondere der Schweregrad von Anspannung, Agitiertheit und Feindseligkeit ist bei der Akuität und Ausprägungsstärke der psychotischen Kernsymptomatik (der Leitsymptome nach ICD-10) von Bedeutung, da gerade diese Symptome der pharmakotherapeutischen Behandlung bedürfen, um die Basis einer weiteren Behandlung zu legen. Gerade zu Beginn einer antipsychotischen Behandlung wird die Pharmakotherapie vor besondere Herausforderungen gestellt: sie soll einerseits eine rasche Besserung der Symptomatik vermitteln, andererseits aber auch die postakute Stabilisierungsphase vor-

bereiten und einen schnellen Übergang in diese Phase ermöglichen, in der die Compliance ein wichtiger Faktor ist, für die eine gute Wirkung und Verträglichkeit Voraussetzung sind.

Die frühzeitige Pharmakotherapie ist für die Prognose des Krankheitsverlaufs von besonderer Bedeutung. So ist das Ansprechen auf eine Pharmakotherapie umso geringer, je länger eine schizophrene Psychose nicht oder nicht adäquat behandelt wird, und desto schwieriger ist es auch, eine Remission der Kernsymptomatik zu erreichen sowie ein Residuum zu verhindern. Nach Empfehlungen der Leitlinien gewinnen vor allem neuere Antipsychotika in der Akuttherapie sowohl der Schizophrenie als auch der Manie immer mehr an Be-

Prof. Dr. Klaus Wiedemann, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, UKE Hamburg, Martinistraße 52, 20246 Hamburg, E-Mail: wiedemann@uke.de

deutung [11, 13]. Auch bei der Manie wirkt sich ein möglichst früher Therapiebeginn günstig auf die weitere Prognose aus.

In klinischen Studien wird die kurzfristige Wirksamkeit von Antipsychotika über einen Zeitraum von üblicherweise vier bis zwölf Wochen mithilfe von Skalen zur Quantifizierung der Psychopathologie (z. B. Positiv-/Negativ-Symptome, affektive, kognitive, allgemeine Symptome, Erregungssymptome, Feindseligkeit) beurteilt. Gängige Skalen hierfür sind die Clinical Global Impression Scale (CGI-Skala) sowie die Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) mit den Subskalen für positive Symptome, negative Symptome und allgemeine Psychopathologie. Der PANSS Excited Component Score (PEC) beinhaltet die folgenden Items aus der PANSS-Skala: Erregung, Feindseligkeit, Anspannung, Unkooperativität und reduzierte Impulskontrolle. Die Werte der einzelnen Items können zwischen 1 und 7 betragen, so dass der Skalenwert insgesamt zwischen 5 und maximal 35 betragen kann. Zur Beurteilung der Manie wird häufig die Young Mania Rating Scale (YMRS) eingesetzt. Die langfristige Wirksamkeit von Antipsychotika wird anhand der Rezidiv- oder Rehospitalisierungsraten, der Persistenz von Symptomen, des sozialen Funktionsniveaus und der Lebensqualität beurteilt.

Besonderheiten einer Pharmakotherapie in der Akutphase

Die pharmakologische Erstbehandlung mit Antipsychotika unterscheidet sich von der Therapie chronisch erkrankter Patienten in einigen wesentlichen Punkten: Patienten mit Erstmanifestation einer schizophrenen Störung sprechen insgesamt besser auf eine antipsychotische Therapie an als Mehrfacherkrankte, allerdings ist das bessere Ansprechen auch mit einer höheren Sensibilität für Nebenwirkungen verbunden. Dies gilt ebenso für die Therapie von bipolaren Störungen, da gerade hier eine besondere Sensibilität für Nebenwirkungen besteht.

Wichtige Entscheidungskriterien für die Auswahl eines Antipsychotikums in der Akutbehandlung sind neben der Verträglichkeit für den Patienten auch die Applikationsform, das Wirkprofil und der Wirkeintritt (sogenannter „Onset of Action“). Ein früheres Ansprechen auf Antipsychotika und mögliche Präferenzen oder Abneigungen des Patienten sind bei der Substanzauswahl ebenso zu berücksichtigen. Bei Kombinationstherapien und Präparateumstellungen sind auch pharmakodynamische Besonderheiten der Rezeptorbindung und pharmakokinetische Eigenschaften der Wirkstoffe zu beachten.

Um bei einem Einsatz von nicht primär sedierenden Antipsychotika die notwendige Beruhigung, Anxiolyse und Herabsetzung der psychotischen Anspannung zu erreichen, sollten diese in aller Regel in den ersten Behandlungstagen mit einem Benzodiazepin oder einem sedierenden Antihistaminikum kombiniert werden. Da bei Aripiprazol die Reduktion der psychotischen Anspannung nicht auf einem rein sedativen Effekt beruht, ist eine zusätzliche Kombination mit einem Benzodiazepin auch hier erwägenswert.

Pharmakodynamik

In den 70er-Jahren des vorigen Jahrhunderts ergaben erste Beobachtungen, dass Apomorphin-Derivate als reine Dopamin-Rezeptoragonisten in sehr niedriger Dosierung transiente antipsychotische Effekte auf Symptome wie Wahn oder Halluzinationen entfalten [31]. Es wurde postuliert, dass diese Effekte auf einer Verminderung der dopaminergen Neurotransmission beruhen, die auf eine Stimulation präsynaptischer Autorezeptoren, welche die Dopaminfreisetzung aus den Nervenendigungen vermindern, zurückzuführen ist. In der Folge wurde daher eine Fülle von selektiven Dopamin-Rezeptoragonisten entwickelt; dazu gehören beispielsweise Pramipexol, Talipexol und Roxindol [12, 35]. Diese erwiesen sich jedoch aufgrund einer zu starken dopaminagonistischen Wirkung als ungeeignet für die Behandlung der Schizophrenie.

Die einzige Substanz aus dieser Entwicklungsreihe, die als Antipsychotikum zugelassen wurde, ist Aripiprazol, ein Partialagonist am Dopaminrezeptor. Dieses kann sowohl bei der akuten als auch zur Rückfallprophylaxe der chronisch verlaufenden Schizophrenie eingesetzt werden. Darüber hinaus ist es zugelassen zur Therapie von manischen Episoden der Bipolar-I-Störung und zur Prävention einer neuen manischen Episode bei Patienten, die überwiegend manische Episoden hatten und deren manische Episoden auf eine Behandlung mit Aripiprazol angesprochen haben. Unter Therapie mit Aripiprazol ist sowohl ein Effekt auf die akute Positivsymptomatik oder maniforme Symptomatik als auch die Negativsymptomatik zu beobachten. Diese Tatsache ist auf unterschiedliche Wirkungen in den verschiedenen dopaminergen Systemen des zentralen Nervensystems zurückzuführen.

Die wichtigsten dopaminergen Bahnsysteme im Gehirn sind

- das mesolimbische System, das vor allem mit Positivsymptomen in Verbindung gebracht wird und mit dem für motivationale Verhaltensaspekte wichtigen Belohnungssystem verknüpft ist,
- das mesokortikale Bahnsystem, das insbesondere mit kognitiven und affektiven Defizienzen sowie der Negativsymptomatik in Verbindung gebracht wird,
- das nigrostriatale System, welches die Motorik beeinflusst und
- das tuberoinfundibuläre System, das für die endokrine Regulation (Prolactinsekretion) von Bedeutung ist.

Antipsychotika der ersten Generation sind überwiegend Dopaminantagonisten und haben dementsprechend Nebenwirkungen im nigrostriatalen System (extrapyramidal-motorische Störungen) zur Folge und können kognitive und affektive Symptome nur bedingt günstig beeinflussen. Dagegen haben Antipsychotika der zweiten Generation ein günstigeres Nebenwirkungsprofil und können auch auf die Negativsymptomatik sowie die kognitiven und affektiven Defizite positive Effekte ausüben;

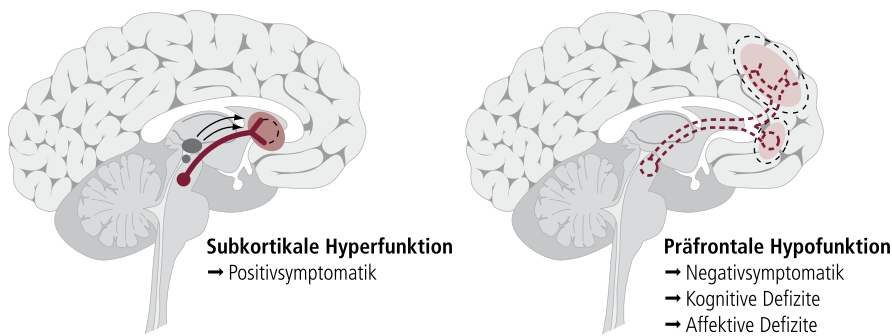


Abb. 1. Überschießende und mangelnde Dopaminfreisetzung bei Schizophrenie

dies wird vor allem durch einen Antagonismus an Serotonin(5-HT)_{2A}-Rezeptoren erklärt.

Aripiprazol besitzt eine sehr starke Affinität zu Dopamin-D₂- und -D₃-Rezeptoren, die sogar diejenige Affinität von Haloperidol übertrifft, sowie eine mittlere Affinität zu D₄-Rezeptoren. Zur Gruppe der D₁- und D₅-Rezeptoren hat Aripiprazol nur eine geringe Affinität. Weiterhin besitzt Aripiprazol eine hohe Affinität zum Serotonin_{2A}-Rezeptor, wo es antagonistisch wirkt, und dem Serotonin_{1A}-Rezeptor, wo es partialagonistische Wirkungen erzeugt [6]. Zum Vergleich der Bindungseigenschaften von Aripiprazol mit Haloperidol und Clozapin siehe **Tabelle 1**.

Funktionell besitzt Aripiprazol eine partialagonistische Wirkung vor allem am D₂-Rezeptor. Dies wurde in einer Vielzahl von In-vitro-Experimenten nachgewiesen. Bei Ratten bewirkt Ari-

piprazol in Anwesenheit hoher Konzentrationen von Haloperidol eine Senkung der Prolactinfreisetzung [14]. Durch die partialagonistische Wirkung erklärt sich auch, warum Aripiprazol trotz der sehr hohen Affinität zum Dopamin-D₂-Rezeptor fast keine extrapyramidal-motorischen oder endokrinen Nebenwirkungen verursacht. Sehr wahrscheinlich kann es differenziell in mesolimbisch-mesokortikalen Bahnsystemen eingreifen: dort, wo zum Beispiel bei einer Psychose zu viel Dopamin freigesetzt wird, nämlich im mesolimbischen Bahnsystem, kann Aripiprazol durch seine antagonistische Komponente die überschießende Dopaminwirkung aufheben, und in den Regionen, wo während einer schizophrenen Psychose zu wenig Dopamin freigesetzt wird, dem mesokortikalen Bahnsystem, kann es durch seine agonistischen Komponente das Dopamindefizit ausgleichen (**Abb. 1**). So-

mit ist die Substanz in der Lage, sowohl eine Hyper- als auch eine Hyposekretion von Dopamin regionenspezifisch günstig zu beeinflussen.

Aufgrund dieser Eigenschaften lässt sich auch erklären, warum Aripiprazol einerseits bei akuter Manie im Rahmen einer bipolaren Störung (dämpfend) wirkt und – insbesondere bei parenteraler Gabe – antiaggressive und spannungslösende Wirkungen entfaltet [37], andererseits aber auch bei kognitiven und affektiven Defizienzen im längeren Verlauf schizophrener Psychosen (aktivierend) wirkt [17, 20].

Pharmakokinetik

Aripiprazol wird nach oraler Gabe gut resorbiert und erreicht etwa 3 bis 5 Stunden nach der Einnahme maximale Konzentrationen im Plasma. Die orale Bioverfügbarkeit beträgt etwa 85 bis 90%. Die Resorption der Substanz wird durch Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst.

Aripiprazol wird in der Leber metabolisiert und ist wie eine Vielzahl anderer Antipsychotika Substrat der Cytochrom-P450(CYP)-Isoenzyme CYP2D6 und CYP3A4. Dehydroaripiprazol, ein aktiver Metabolit, ist pharmakologisch von Bedeutung, da dieser in vitro am D₂-Rezeptor partialagonistische Wirkungen aufweist (**Tab. 2**) [34].

Die Plasmahalbwertszeit von Aripiprazol beträgt etwa 75 Stunden, die des aktiven Metaboliten Dehydroaripiprazol etwa 95 Stunden [Daten von Bristol-Myers Squibb/Otsuka Pharmaceuticals]. Klinisch relevante Interaktionen entstehen zum Beispiel bei Komedikation mit Carbamazepin, Fluoxetin und Paroxetin.

Klinische Studien

Akute Phase der Schizophrenie

Orale Gabe. Die Wirksamkeit von Aripiprazol (15 oder 30 mg/Tag) wurde in einer Reihe doppelblinder Kurzzeitstudien mit derjenigen von Haloperidol (10 mg/Tag), Risperidon (6 mg/Tag) und Placebo bei akuter Schizophrenie verglichen [15, 16, 26]. In diesen Studien war Aripiprazol so-

Tab. 1. Bindungsprofile von Aripiprazol, Haloperidol und Clozapin: Dargestellt sind die Konzentrationen (nmol/l) der Antipsychotika, bei denen in vitro 50% der Rezeptoren besetzt sind, das heißt, niedrige Konzentrationen entsprechen einer hohen Rezeptorbindung (*Partialagonismus)

Rezeptor	Aripiprazol	Haloperidol	Clozapin
D ₁	265	210	85
D ₂	0,45 [†]	0,7	126
D ₃	0,8	2	473
D ₄	44	3	35
5-HT _{1A}	4,4 [†]	1 100	875
5-HT _{2A}	3,4	45	16
5-HT _{2C}	15	>10 000	16
α ₁	47	6	7
H ₁	61	440	6
M ₁	>10 000	>1 500	1,9

Tabellenwerte modifiziert zusammengestellt nach

[Arnt J, et al. Neuropsychopharmacology 1998;18:63–101. Bymaster FP, et al. Psychopharmacol 1996;124:87–94. Danile DG, et al. Expert Opin Investig Drugs 2000;9:819–28. Lambert M, et al. Die Psychiatrie 2004;1:50–62. Seeger TF, et al. J Pharmacol Exp Ther 1995;275:101–13.]

Tab. 2. Pharmakologisches Profil von Aripiprazol und seinem aktiven Metaboliten [34]: Dargestellt sind die Konzentrationen (nmol/l), bei denen in vitro 50 % der Rezeptoren besetzt sind (*Partialagonismus)

Rezeptor	Aripiprazol	Dehydroaripiprazol
5-HT _{2A}	8,1 ± 0,1	8,6 ± 0,2
5-HT _{2C}	6,9 ± 0,1	7,2 ± 0,1
D ₂	9,0 ± 0,1 [†]	9,3 ± 0,3 [†]
D ₃	8,0 ± 0,2	7,7 ± 0,5
5-HT ₆	7,0 ± 0,1	7,1 ± 0,1

wohl in den PANSS- wie auch in den CGI-S-Scores gegenüber Placebo signifikant überlegen. Auch in einer doppelblinden, randomisierten Studie bei akut exazerbierten Patienten mit Schizophrenie zeigte sich unter Aripiprazol (10, 15 und 20 mg) eine signifikante Verbesserung der PANSS- und CGI-S-Scores im Vergleich zu Placebo [23]. Bei therapieresistenten Patienten, bei denen unter einer Vorbehandlung mit Olanzapin oder Risperidon keine Besserung eintrat, zeigten 25 % der mit Aripiprazol behandelten Patienten ein Ansprechen auf die Behandlung (Abfall der PANSS-Scores gegenüber den Ausgangswerten um >30%) [16].

In einer Post-hoc-Auswertung wird berichtet, dass Aripiprazol bei akuter Psychose mit Auftreten von Agitation und Feindseligkeit eine signifikante Reduktion des PANSS Excitability/Hostility Component Scores (Erregung, Feindseligkeit) im Vergleich zu Placebo bewirkt. Hierbei wurden die gepoolten Daten von fünf Kurzzeit-Studien über vier bis sechs Wochen ausgewertet; eingeschlossen waren Patienten, die wegen akuter Exazerbation einer schizophrenen oder schizoaffektiven Störung stationär aufgenommen wurden (885 Patienten mit Aripiprazol versus 405 Patienten mit Placebo) [7].

Aus einer gepoolten Datenanalyse aus vier randomisierten, kontrollierten Studien mit über 700 Patienten mit akuter Schizophrenie wurde abgeleitet, dass Aripiprazol die Kernsymptome der psychotischen Symptomatik unabhängig vom Ausgangswert an Agitation (gemessen als PANSS excited component score) bessern kann [22].

entweder mit Placebo oder Aripiprazol (10 oder 30 mg/Tag) behandelt wurden. Aripiprazol führte nach 6 Wochen in beiden Dosierungen zu einer signifikant stärkeren Reduktion des PANSS-Scores als Placebo [9]. Aripiprazol ist in Deutschland für die Behandlung der Schizophrenie bei Jugendlichen ab 15 Jahren zugelassen.

Intramuskuläre Gabe. Durch die Verfügbarkeit einer intramuskulär zu applizierenden Darreichungsform sind direkte Vergleiche zwischen Aripiprazol und einer Standardbehandlung agitierter Patienten, beispielsweise mit Haloperidol, möglich. Da zwischenzeitlich nur noch wenige Antipsychotika in einer für die parenterale Applikation geeigneten Form auf dem Markt sind, ist in diesem Bereich die Erweiterung des therapeutischen Spektrums zur Behandlung von agitierten und nicht-complianten Patienten besonders wichtig. In die Behandlung schizophrener Patienten mit einer solchen Symptomatik fließen auch die Erfahrungen aus der Behandlung manischer Patienten ein, da Agitation und Feindseligkeit auch bei dieser Erkrankung wichtige Kernsymptome der akuten Symptomatik sein können. In einer Übersicht von Sanford und Scott wurden einige Studien zur intramuskulären Gabe von Aripiprazol bei agitierten Patienten mit Schizophrenie oder Manie im Rahmen einer bipolaren Störung zusammengefasst [29].

In einer Studie von Andrezina und Mitarbeitern wurden 448 Patienten mit Agitation im Rahmen einer schizophrenen oder schizoaffektiven Psychose behandelt [1, 2]. Sie erhielten randomisiert (im Verhältnis 2 : 2 : 1) Aripiprazol (9,75 mg), Haloperidol (6,5 mg) oder

Placebo als intramuskuläre Injektion, wobei innerhalb von 24 Stunden maximal drei Injektionen erlaubt waren. Zusätzlich durften bis 4 mg Lorazepam oder äquivalente Benzodiazepine gegeben werden, diese aber nicht vor Injektion der Studienmedikation. Primärer Zielparameter war die Veränderung des PANSS Excited Component Score. Der mittlere Score bei Ausgang betrug bei allen drei Behandlungsgruppen 18 bis 19, was einer mittelgradigen Agitation entspricht. Die mittlere Verbesserung des Werts nach zwei Stunden betrug unter Haloperidol 7,75 Punkte und unter Aripiprazol 7,27 Punkte; die Behandlung mit Aripiprazol war einer Behandlung mit Haloperidol nicht unterlegen. Aripiprazol war ähnlich wie Haloperidol signifikant der Placebo-Gabe (Verbesserung um 4,78 Punkte) überlegen ($p < 0,001$). Extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen waren unter Aripiprazol jedoch deutlich seltener als unter Haloperidol (1,7 % vs. 12,6 %).

In einer weiteren Untersuchung zur intramuskulären Applikation von Aripiprazol wurde von Daniel und Mitarbeitern bei 448 Patienten mit Schizophrenie oder schizoaffektiver Psychose der Übergang von einer intramuskulären zur entsprechenden oralen Medikation untersucht [5]. Am ersten Tag erhielten die Patienten randomisiert intramuskulär entweder Aripiprazol (9,75 mg), Haloperidol (6,5 mg) oder Placebo. Anschließend wurden die Patienten für vier Tage verblindet oral mit den entsprechenden Medikationen (Aripiprazol: 10–15 mg/Tag; Haloperidol: 7,5–10 mg/Tag) weiterbehandelt, wobei die intramuskulär-Placebo-Gruppe ebenfalls mit Aripiprazol therapiert wurde. Beide Akutbehandlungen erwiesen sich als gleichwertig mit einer signifikanten Reduktion des PANSS Excited Component Scores, der sich nicht zwischen Aripiprazol oder Haloperidol unterschied. Die Studie ergab weiterhin, dass parenteral behandelte Patienten nach Umstellung auf die jeweilige orale Medikation mit Aripiprazol ebenso gut behandelt werden können wie mit Haloperidol.

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.ppt-online.de

Im klinischen Alltag ist nach eigener Erfahrung der Akuteffekt einer parenteralen Aripiprazol-Gabe im Vergleich zur oralen Gabe bemerkenswert, da es ohne sedative Effekte zu einer Reduktion von psychotisch bedingter Gespanntheit kommt, jedoch nicht zu aktivierenden Effekten, wie sie manchmal bei oraler Gabe auftreten können.

Akute manische Phase bipolarer Störungen

Orale Gabe. In einer ersten Studie von Keck et al. zur Behandlung der akuten Manie wurde die Wirksamkeit von Aripiprazol (30 mg/Tag) bei 268 Patienten untersucht [18]. In dieser dreiwöchigen Studie war Aripiprazol (gemessen mit der Young Mania Rating Scale) signifikant besser wirksam als Plazebo. Auch in einer Studie von Sachs et al. mit 272 Patienten war Aripiprazol in einer Initialdosis von 30 mg Plazebo signifikant überlegen: eine Reduktion der YMRS-Manie-Skalenwerte um mehr als 50% zeigten 53% der mit Aripiprazol und 32% der mit Plazebo behandelten Patienten [27].

Young und Mitarbeiter zeigten in einer Studie an über 450 Patienten mit einer manischen oder gemischten Episode einer Bipolar-I-Störung eine deutliche Überlegenheit von Aripiprazol (15 oder 30 mg/Tag) und Haloperidol (5–15 mg/Tag) in der Veränderung des Gesamtscores der Young Mania Rating Scale gegenüber Plazebo, wobei sich die beiden Verum-Arme bereits in Woche 3 signifikant von Plazebo unterschieden. Die Verbesserungen unter Aripiprazol und Haloperidol hielten auch im weiteren Verlauf der Studie bis Woche 12 an. Extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen waren unter Aripiprazol (23,5%) deutlich seltener als unter Haloperidol (53,3%) [36].

Vieta und Mitarbeiter verglichen Aripiprazol (15 mg/Tag) und Haloperidol (10 mg/Tag) in einer Studie mit 347 Patienten [33]. Unter Therapie mit Aripiprazol war die Adhärenz über 12 Wochen bei gleich guter Wirksamkeit (gemessen als Verbesserung in der Young Mania Rating Scale) besser (50,9% vs. 29,1%) und die Inzidenz

extrapyramidal-motorischer Nebenwirkungen deutlich niedriger (24,0% vs. 62,7%) als unter Haloperidol.

In einer Vergleichsstudie zur Wirkung von Lithium (900–1500mg/Tag) oder Aripiprazol (15–30 mg/Tag) versus Plazebo (160 : 155 : 165 Patienten) erbrachte Aripiprazol innerhalb von zwei Tagen eine signifikante Besserung der Symptomatik, die über weitere drei Wochen und bis zum Studienende nach zwölf Wochen anhielt; die Wirksamkeit von Aripiprazol war mit der von Lithium vergleichbar [19].

Eine Post-hoc-Analyse der gepoolten Daten zweier Studien, in die die Daten von insgesamt über 500 Patienten mit akuter Manie einfließen, ergab, dass durch Aripiprazol (30 mg/Tag) eine stärkere Reduktion des PANSS Excited Component Scores erreicht wurde als unter Plazebo [28]. Weitere Ergebnisse dieser Analyse sind, dass bei stark agitierten Patienten sowohl Manie als auch Agitation durch Aripiprazol signifikant gebessert werden und dass die antimanische Wirkung unabhängig ist von einer Reduktion der Agitation.

Intramuskuläre Gabe. In einer Studie zur intramuskulären Applikation bei agitierten Patienten mit manischen oder gemischten Episoden einer bipolaren Störung wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Aripiprazol (9,75 mg und 15 mg), Lorazepam (2 mg) und Plazebo verglichen. Die Patienten konnten bis zu drei Injektionen pro Tag erhalten. Dabei zeigte sich eine deutliche Überlegenheit der Verum-Arme gegenüber Plazebo in der Reduktion der Agitation (gemessen als Veränderung des PANSS Excited Component Score innerhalb von 2 Stunden nach der ersten Injektion), wobei eine Übersedierung unter 15 mg Aripiprazol etwas seltener (17,3%) und unter 9,75 mg Aripiprazol deutlich seltener (6,7%) war als unter Lorazepam (19,1%) [37].

Aus den Studien bei Manie ergibt sich, dass durch die partialagonistischen Effekte am Dopaminrezeptor auch bei erregten und aggressiven Patienten eine ausreichende Reduktion der Anspannung erreicht werden kann, ohne dass es primär zur schlafanstoßenden Wirkung

kommt. Klinisch wird aber im Einzelfall die Komedikation mit Benzodiazepinen zu prüfen sein.

Agitation

Agitation bedarf unabhängig von der Erkrankungs- und Behandlungsphase meist einer direkten und unmittelbaren Intervention [25]. Im Vergleich zu den anderen Antipsychotika der zweiten Generation wie insbesondere Clozapin, Olanzapin und Quetiapin bewirkt Aripiprazol keine Sedierung. In nachträglichen Analysen verschiedener Studien wurde herausgearbeitet, dass Aripiprazol die Symptome der Agitation bei Schizophrenie und Manie bessert, ohne dabei sedierend oder schlafanstoßend-hypnotisch zu wirken [4, 10]. Die Verbesserung dieser Symptomatik war bei Patienten mit Schizophrenie unabhängig vom Ausgangswert der Agitation (gemessen als Veränderung des PANSS Excited Component Score gegenüber Baseline) [4, 22]. Aufgrund der Studienpower konnte im Vergleich zu Haloperidol zwar keine Überlegenheit herausgearbeitet werden, es konnte aber gezeigt werden, dass Aripiprazol nicht weniger wirksam war als Haloperidol („non-inferiority“), welches klinisch ebenfalls keine stark sedierende Wirkung hat [1].

Die in verschiedenen Studien gefundene Verbesserung von Agitiertheitssyndromen bei schizophrener dekompenzierten oder aufgrund von Manie agitierten und aggressiven Patienten stehen im Gegensatz zu Veröffentlichungen, nach denen Unruhe und Agitation durch Aripiprazol verstärkt werden und sich eine bestehende psychotische Symptomatik verschlechtern kann [1, 7]. Solche Beobachtungen korrespondieren mit dem Einsatz von Aripiprazol in der klinischen Versorgung: es wird zu Beginn einer Behandlung aktuell seltener als sedierende Antipsychotika wie Olanzapin oder Quetiapin gegeben. Der Eindruck, dass Aripiprazol Unruhe, Agitation und psychotische Symptome verstärken könnte, kann durch folgende Eigenschaften der Substanz entstehen:

- Aripiprazol hat keine akut sedierende Wirkung wie Olanzapin oder Quetiapin, da es nicht an Histaminrezeptoren bindet [3]
- Eine initial häufiger beobachtete Akathisie ist nicht leicht von Agitation zu differenzieren
- Bei einer zu raschen Umstellung von sedierenden Präparaten auf Aripiprazol ist eine Verschlechterung der psychotischen Symptomatik und insbesondere eine Zunahme der Agitation beobachtet worden

Retrospektive Betrachtungen von Shajhan et al. an 85 Schizophrenie-Patienten ergaben, dass 40 % der Patienten nach Umstellung insbesondere von Clozapin eine Verschlechterung zeigen, die bei knapp der Hälfte der Patienten durch Agitation oder Verschlechterung der Psychose begleitet war [30]. Diese Schwierigkeiten bei der Umstellung haben auch den Einsatz einer initialen Kombinationstherapie eingeschränkt, obwohl eine fehlende Sedierung durch additive Gabe von sedierenden Antihistaminika oder Benzodiazepinen zu Behandlungsbeginn und in der Umstellungsphase ausgeglichen werden kann. Für den Dopamin-Rezeptorpartialagonismus von Aripiprazol als mögliche Ursache einer verstärkten Agitation oder psychotischen Symptomatik spricht, dass insbesondere nach Vorbehandlung mit starken Dopamin-Rezeptorantagonisten wie Haloperidol bei einem zu schnellen Wechsel Exazerbationen beobachtet werden können [3]. Während einzelne Fälle von Exazerbation mit einer Überdosierung von Aripiprazol bis 60 mg/Tag erklärt werden [32], berichten Lea et al. in einer Fallserie auch unter therapeutischen Dosierungen (zwischen 10 und 30 mg/Tag) über Verschlechterungen von Psychosen mit Agitation, Angst und Aggression [21]. Eine Erklärung für die Verschlechterung der Symptomatik, die in dieser Fallserie diskutiert wird, ist ein zu schneller Wechsel von einer vorbestehenden Medikation mit langjährig verabreichten dopaminantagonistischen Substanzen zu Aripiprazol. Pharmakologisch ist dies dadurch zu erklären, dass die Vorbehandlung mit potenten

Antagonisten eine Zunahme der Dopamin-Rezeptordichte (Upregulation) bewirkt, die dazu führen kann, dass nach Umstellung auf den Partialagonisten vorübergehend die agonistische Wirkung von Aripiprazol überwiegt.

Moeller et al. untersuchten daher in einer retrospektiven Kohortenstudie den längerfristigen klinischen Verlauf von Patienten mit Schizophrenie nach Umstellung auf Aripiprazol (n=444) und verglichen diesen mit dem Verlauf von Patienten, die auf andere Antipsychotika der zweiten Generation umgestellt wurden (n=521) [24]. Verglichen wurde der Anteil der Patienten mit einer Rehospitalisierung aufgrund eines psychiatrischen Ereignisses innerhalb von sechs Monaten nach Umstellung und die Dauer bis zur Hospitalisierung. Hierbei zeigte sich, dass die Rückfallraten und die Dauer bis zur Rehospitalisierung unter Aripiprazol insgesamt vergleichbar waren mit denen unter anderen Antipsychotika.

Auch pharmakokinetische Eigenschaften können bei einem Präparatewechsel eine Rolle spielen. Die Halbwertszeit von Aripiprazol wird mit etwa 75 bis 79 Stunden und die des aktiven Metaboliten mit 95 Stunden angegeben. Das bedeutet, dass ein Steady-State erst nach etwa 10 bis 20 Tagen (etwa 4 bis 5 Halbwertszeiten) erreicht wird. Auch aus diesem Grund kann eine zu rasche Umstellung (mit einer zu raschen Reduktion der Vormedikation) zu unerwünschten Effekten wie einer Steigerung von Agitation oder psychotischen Symptomen führen.

In **Abbildung 2** ist der Verlauf einer Umstellung nach der sogenannten „Plateau-Methode“ skizziert [3], bei der Aripiprazol ausreichend hoch dosiert

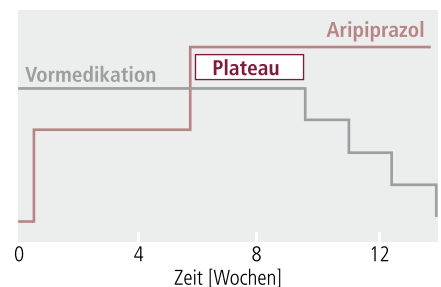


Abb. 2. Medikationsumstellung nach der „Plateau-Methode“

und das vorbestehende Antipsychotikum langsam reduziert wird. Mit dieser Methode können unerwünschte Effekte bei der Umstellung wohl am besten vermieden werden.

In **Tabelle 3** sind mögliche therapeutische Vorgehensweisen beim Auftreten unerwünschter Wirkungen während der Umstellungsphase zusammengefasst [8].

Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen von Aripiprazol sind aufgrund seines Rezeptorprofils klinisch eher gering ausgeprägt: extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen sind eher selten mit Ausnahme der häufiger beschriebenen Akathisie, die aber differenzialdiagnostisch von motorischer Unruhe schwer zu unterscheiden ist.

In einer Studie zur Schizophrenie von Potkin et al. waren die häufigsten unerwünschten Ereignisse bei einer Dosis von 30 mg Aripiprazol Kopfschmerzen (35 % vs. 27 % unter Placebo), Agitation (29 % vs. 23 %), Schlafstörungen (22 % vs. 22 %), Ängstlichkeit (20 % vs. 18 %), Akathisie (20 % vs. 9 %) und Somnolenz (19 % vs. 11 %) [26].

In einer Studie zur Manie von Sachs et al. waren die häufigsten uner-

Tab. 3. Vorgehen bei unerwünschten Wirkungen bei einem Wechsel auf Aripiprazol [nach 8]

Unerwünschte Wirkung	Therapievorschlag
Agitation Ängstlichkeit Schlafstörungen	Komedikation mit Benzodiazepinen oder sedierenden Antihistaminika
Akathisie	Komedikation mit Benzodiazepinen, Betablockern oder zentral wirksamen Anticholinergika
Übelkeit	Dosisreduktion

wünschten Ereignisse unter 30 mg Aripiprazol Kopfschmerzen (25%), Übelkeit (21%), Somnolenz (20%) und Akathisie (18%). Agitation trat bei 15% der Patienten auf. Unter Placebo traten nur Somnolenz (11%) und Akathisie (5%) seltener auf, die Inzidenzraten der anderen Items einschließlich Agitation waren dagegen vergleichbar [27].

Sehr selten sind Gewichts- und Prolactinspiegelerhöhungen, und die Auswirkungen auf die Lipidspiegel bewegen sich auf Placeboniveau.

Vergleiche der Häufigkeiten von Nebenwirkungen bei intramuskulärer und oraler Gabe sind aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiträume nicht direkt möglich, werden aber von Zimbroy et al. als ähnlich beschrieben [37].

Zusammenfassung

Aripiprazol ist eine relativ neue Option zur Behandlung schizophrener und manischer Patienten im Rahmen einer Bipolar-I-Störung in der Akutphase. Hierbei sind die besonderen pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Besonderheiten der Substanz zu beachten. Ein mögliches Agitationssyndrom bei Therapiebeginn oder Umstellung lässt sich häufig durch eine Plateau-Kreuztitration vermeiden und im Falle des Auftretens in der Regel rasch unter Kontrolle bringen. Insbesondere bei Patienten mit einer hohen Sensibilität für motorische, metabolische und endokrine Nebenwirkungen ist die meist gute Verträglichkeit von Aripiprazol Voraussetzung für eine hohe Compliance des Patienten im Anschluss an die Akutbehandlung. Der Stellenwert der intramuskulär zu verabreichenden Darreichungsform in allgemeinen Therapieempfehlungen wird sich erst nach weiteren und breiteren klinischen Erfahrungen herauskristallisieren.

Interessenskonflikt

Die Erstellung dieser Publikation wurde unterstützt durch die Firmen Bristol-Myers Squibb und Otsuka Pharma.

Therapy of acute schizophrenia and acute bipolar mania with aripiprazole

The decision about options in acute treatment of schizophrenia and bipolar mania comprises the pharmacologic profile. Especially the reduction of inner tension and agitation is important. Regarding aripiprazole the reduction of tension and hostility should be differentiated from sedative effects. In studies applying parenteral aripiprazole an improvement of agitation could be observed in contrast to studies with oral medication where sometimes a worsening of psychotic symptoms and increased agitation was registered. This was the case especially after switching from sedative compounds to aripiprazole. This short review addresses the acute treatment with aripiprazole and discusses the pharmacological mechanisms.

Key words: Aripiprazole, acute therapy, agitation

Literatur

- Andrezina R, Josiassen RC, Marcus RN, Oren DA, et al. Intramuscular aripiprazole for the treatment of acute agitation in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: a double-blind, placebo-controlled comparison with intramuscular haloperidol. *Psychopharmacology (Berl)* 2006;188:281–92.
- Andrezina R, Marcus RN, Oren DA, Manos G, et al. Intramuscular aripiprazole or haloperidol and transition to oral therapy in patients with agitation associated with schizophrenia: sub-analysis of a double-blind study. *Curr Med Res Opin* 2006;22:2209–19.
- Correll CU. Real-life switching strategies with second-generation antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2006;67:160–1.
- Currier GW, Citrome LL, Zimbroy DL, Oren D, et al. Intramuscular aripiprazole in the control of agitation. *J Psychiatr Pract* 2007;13:159–69.
- Daniel DG, Currier GW, Zimbroy DL, Allen MH, et al. Efficacy and safety of oral aripiprazole compared with haloperidol in patients transitioning from acute treatment with intramuscular formulations. *J Psychiatr Pract* 2007;13:170–7.
- Davies MA, Sheffler DJ, Roth BL. Aripiprazole: A novel atypical anti-psychotic drug with a uniquely robust pharmacology. *CNS Drug Rev* 2004;10:317–36.
- Dillenschneider A, Marcus R, Kostic D, et al. Short and long-term effects of aripiprazole treatment on the excitement/hostility symptoms of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004;7:Abstract 243 (XXIVth CINP Congress 2004).
- Fagiolini A. Practical guidance for prescribing with aripiprazole in bipolar disorder. *Curr Med Res Opin* 2008;24:2691–702.
- Findling RL, Robb A, Nyila M, Forbes RA, et al. A multiple-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study of oral aripiprazole for treatment of adolescents with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2008;165:1432–41.
- Frye MA, Eudicone J, Pikalov A, McQuade RD, et al. Aripiprazole efficacy in irritability and disruptive-aggressive symptoms: young mania rating scale line analysis from two, randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:243–5.
- Gaebel W, Falkai P. S3 Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie. In: Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde DGPPN (Hrsg.). Band 1: Behandlungsleitlinie Schizophrenie. Darmstadt: Steinkopff Verlag, 2006.
- Gründer G, Wetzel H, Hammes E, Benkert O. Roxindole, a dopamine autoreceptor agonist, in the treatment of major depression. *Psychopharmacology (Berl)* 1993;111:123–6.
- Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2009 on the treatment of acute mania. *World J Biol Psychiatry* 2009;10:85–116.
- Inoue T, Domae M, Yamada K, Furukawa T. Effects of the novel anti-psychotic agent 7-(4-[4-(2,3-dichlorophenyl)-1-piperazinyl]butyloxy)-3,4-dihydro-2(1H)-quinolinone (OPC-14597) on prolactin release from the rat anterior pituitary gland. *J Pharmacol Exp Ther* 1996;277:137–43.
- Kane JM, Carson WH, Saha AR, et al. Efficacy and safety of aripiprazole and haloperidol versus placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry* 2002;63:763–71.
- Kane JM, Meltzer HY, Carson WH, McQuade RD, et al. Aripiprazole for treatment-resistant schizophrenia: results of a multicenter, randomized, double-blind, comparison study versus perphenazine. *J Clin Psychiatry* 2007;68:213–23.
- 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.
- Keck PE, Marcus R, Tourkodimitris S, Ali M, et al. A placebo-controlled, double-blind study of the efficacy and safety of aripiprazole in patients with acute bipolar mania. *Am J Psychiatry* 2003;160:1651–8.
- Keck PE, Orsulak PJ, Cutler AJ, Sanchez R, et al. Aripiprazole monotherapy in the treatment of acute bipolar I mania: a randomized, double-blind, placebo- and lithium-controlled study. *J Affect Disord* 2009;112:36–49.
- 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. Epub 2006 Jun 30.
- Lea JW, Stoner SC, Lafollette J. Agitation associated with aripiprazole initiation. *Pharmacotherapy* 2007;27:1339–42.
- Marder SR, West B, Lau GS, Pultz JA, et al. Aripiprazole effects in patients with acute schizophrenia experiencing higher or lower agitation: A post hoc analysis of 4 randomized, placebo-controlled clinical trials. *J Clin Psychiatry* 2007;68:662–8.
- McEvoy JP, Daniel DG, Carson WH Jr, McQuade RD, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and

safety of aripiprazole 10, 15 or 20 mg/day for the treatment of patients with acute exacerbations of schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2007;41:895–905.

24. Moeller KE, Shireman TI, Liskow BI. Relapse rates in patients with schizophrenia receiving aripiprazole in comparison with other atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1942–7.
25. Nordstrom K, Allen M. Managing the acutely agitated and psychotic patient. *CNS Spectr* 2007;12(Suppl 17):5–11.
26. Potkin SG, Saha AR, Kujawa MJ, et al. Aripiprazole, an antipsychotic with a novel mechanism of action, and risperidone vs. placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:681–90.
27. Sachs G, Sanchez R, Marcus R, Stock R, et al. Aripiprazole in the treatment of acute manic or mixed episodes in patients with bipolar I disorder: a 3-week placebo-controlled study. *J Pharmacol* 2006;20:536–46.
28. Sachs GS, Gaulin BD, Gutierrez-Esteinou R, McQuade RD, et al. Antimanic response to aripiprazole in bipolar I disorder patients is independent of the agitation level at baseline. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1377–83.
29. Sanford M, Scott LJ. Intramuscular aripiprazole: A review of its use in the management of agitation in schizophrenia and bipolar I disorder. *CNS Drugs* 2008;22:335–52.
30. Shajahn P, Macrae A, Bashir M, Taylor M. Who responds to aripiprazole in clinical practice? An observational study of combination versus monotherapy. *J Psychopharmacol* 2008;22:778–83.
31. Tamminga CA, Schaffer MH, Smith RC, Davis JM. Schizophrenic symptoms improve with apomorphine. *Science* 1978;200:567–8.
32. Thone J. Worsened agitation and confusion in schizophrenia subsequent to high-dose aripiprazole. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2007;19:481–2.
33. Vieta E, Bourin M, Sanchez R, Marcus R, et al. Effectiveness of aripiprazole vs. haloperidol in acute bipolar mania. *Br J Psychiatry* 2005;187:235–42.
34. Wood MD, Scott C, Clarke K, Westaway J, et al. Aripiprazole and its human metabolite are partial agonists at the human D2 receptor, but the rodent metabolite displays antagonist properties. *Eur J Pharmacol* 2006;546:88–94.
35. Wiedemann K, Benkert O, Holsboer F. B-HT 920 – a novel dopamine autoreceptor agonist in the treatment of patients with schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* 1990;23:50–5.
36. Young AH, Oren DA, Lowy A, McQuade RD, et al. Aripiprazole monotherapy in acute mania: 12-week randomised placebo- and haloperidol-controlled study. *Br J Psychiatry* 2009;194:40–8.
37. Zimbroff DL, Marcus RN, Manos G, Stock E, et al. Management of acute agitation in patients with bipolar disorder: efficacy and safety of intramuscular aripiprazole. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27:171–6.

Termine

2. bis 5. März 2011

Essen

XXXII. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie e.V. (DGKJP)

Information:

<http://www.dgkjp-kongress.de>

10. bis 12. März 2011

Kiel

7. Deutscher Parkinson-Kongress

Information:

<http://www.congrex.de/parkinson2011>

30. März bis 2. April 2011

Ulm

20. Kongress des Wissenschaftlichen Beirats der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke e.V.

Information:

<http://www.congrex.de/dgm2011>

1. bis 2. April 2011

Köln

7. Deutscher Psychoedukations-Kongress

Information:

E-Mail: irmgard.buenzow@uk-koeln.de

1. bis 3. April 2011

Salzburg (Österreich)

CINP Thematic Meeting

„Polypharmacy: The Good, the Bad and The Ugly“

Information:

<http://www.cinp.org>

14. bis 18. Mai 2011

Honolulu (Hawaii)

164. Annual Meeting American Psychiatric Association (APA)

Information:

<http://www.psychology.org/annualmeeting>

24. bis 27. Mai 2011

Hamburg

20. European Stroke Conference

Information:

<http://www.eurostroke.eu>

26. bis 29. Mai 2011

Berlin

3rd International Congress on ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder)

Information:

<http://www.adhd-congress.org>

Kongresse · Symposien · Workshops

11. bis 13. Mai 2011

Berlin

10. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gerontopsychiatrie und -psychotherapie e.V.

Information:

<http://www.dggpp.de>

28. bis 31. Mai 2011

Lissabon (Portugal)

21. Meeting of the European Neurological Society

Information:

<http://www.ensinfo.org>

29. Mai bis 2. Juni 2011

Prag (Tschechien)

WFSBP Congress 2011

10th World Congress of Biological Psychiatry

Information:

<http://www.wfsbp-congress.org>

28. September bis 1. Oktober 2011

Wiesbaden

84. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie

Information:

<http://www.dgn2011.de>

Diese und weitere Veranstaltungstermine finden Sie auf unserer Website: <http://www.ppt-online.de>