

# Wirkstoff AKTUELL

EINE INFORMATION DER KBV IM RAHMEN DES § 73 (8) SGB V IN ZUSAMMENARBEIT MIT DER ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT ONLINE UNTER: [HTTP://AIS.KBV.DE](http://ais.kbv.de)

## Aripiprazol

(Abilify®)



Aripiprazol ist kein Mittel der ersten Wahl bei der medikamentösen Behandlung schizophrener Psychosen. Es besitzt keine bessere Wirksamkeit als die kostengünstigen typischen sowie die anderen atypischen Antipsychotika.

### Indikation<sup>1</sup>

Aripiprazol ist für die Behandlung der Schizophrenie bei Erwachsenen und bei Jugendlichen ab 15 Jahren angezeigt.

### Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

- Zur Behandlung der Schizophrenie ist eine Monotherapie mit Antipsychotika bevorzugt einzusetzen (1).
- Die Behandlung der Schizophrenie kann mit einem kostengünstigen typischen oder atypischen Antipsychotikum erfolgen. Hinsichtlich der Relation erwünschter und unerwünschter Wirkungen bieten die typischen Antipsychotika gegenüber den atypischen keine Vorteile. Das Auftreten extrapyramidaler Nebenwirkungen ist bei den atypischen Antipsychotika gegenüber den hochpotenten typischen Antipsychotika (z. B. Haloperidol) zwar seltener; es ist bislang jedoch noch nicht einhellige Auffassung, dass dies insgesamt zu einer besseren Verträglichkeit und einem besseren Therapieergebnis führt. Extrapyramidale Nebenwirkungen sind durch exakte Dosistitration und die Gabe von Anticholinergika (z. B. Biperiden) meist kontrollierbar. Das Risiko der Entwicklung tardiver Dyskinesien ist für atypische Antipsychotika wahrscheinlich geringer, allerdings fehlt dafür eine durch Langzeitstudien gesicherte Evidenz. Das trifft auch auf Aripiprazol zu (1–3).
- In zwei Metaanalysen konnte sowohl hinsichtlich der Verbesserung der Symptome einer Schizophrenie insgesamt als auch für die Positiv- und Negativsymptome einzeln betrachtet kein Wirkvorteil von Aripiprazol gegenüber den typischen Antipsychotika nachgewiesen werden (4;5).
- Ein individuelles Risikoprofil (Parkinson-Erkrankung, extrapyramidale Störungen in der Vorgeschichte, ausgeprägte Minus-Symptomatik, kognitive Defizite, Unverträglichkeit anderer Antipsychotika) oder eine vorausgegangene Therapieresistenz können eine Indikation für die Behandlung einer schizophrenen Episode mit einem atypischen Antipsychotikum sein (6). Zu berücksichtigen sind die innerhalb der Gruppe der atypischen Antipsychotika unterschiedlichen Nebenwirkungen, wobei Aripiprazol gegenüber anderen atypischen Antipsychotika ein günstigeres Nebenwirkungsprofil bezüglich metabolischer Nebenwirkungen, Gewichtszunahme, Prolaktinerhöhung und QT-Zeit-Verlängerungen aufweist und nicht sedierend wirkt.

<sup>1</sup> Aripiprazol ist auch für die Behandlung von mäßigen bis schweren manischen Episoden der Bipolar-I-Störung und für die Prävention einer neuen manischen Episode bei Patienten, die überwiegend manische Episoden hatten und deren manische Episoden auf die Behandlung mit Aripiprazol ansprachen, zugelassen.

□ Aripiprazol ist nicht zur Behandlung psychotischer Symptome bei Demenz oder anderen organischen psychischen Störungen zugelassen.

□ In der Regel ist eine Dosis von 15 mg Aripiprazol pro Tag ausreichend.

## Wirkungsweise

Das Chinolonderivat Aripiprazol soll partiell agonistisch auf Dopamin D2- und Serotonin 5HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren wirken. Produktiv-psychotische Symptome wie Wahn oder Halluzinationen (Positivsymptomatik) werden durch den Antagonismus an Dopamin D2-Rezeptoren reduziert. Der partiell agonistische Effekt an Serotonin 5HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren wird mit einer anxiolytischen und antidepressiven Wirkung, der agonistische Effekt auf Dopamin-Rezeptoren mit verminderten unerwünschten Effekten wie extrapyramidal-motorischen Symptomen und Hyperprolaktinämie in Verbindung gebracht. Aripiprazol wirkt weiterhin als Antagonist an Serotonin 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren. Dem 5-HT<sub>2A</sub>-Antagonismus wird ein günstiger Effekt auf die Negativ-Symptomatik wie Antriebsstörung und Affektverflachung zugeschrieben. Auf histaminerge H1-Rezeptoren sowie auf  $\alpha$ - und

$\beta$ -adrenerge und cholinerge Rezeptoren wirkt Aripiprazol kaum, was mit geringen orthostatischen, sedierenden und gewichtssteigernden Effekten einhergeht. Aripiprazol wird gastrointestinal rasch resorbiert, maximale Plasmakonzentrationen ( $C_{max}$ ) werden nach 3 bis 5 Stunden erreicht. Die orale Bioverfügbarkeit beträgt 87 %. Diese wird durch gleichzeitig eingenommene fettreiche Nahrung nicht beeinflusst. Aripiprazol wird vorwiegend in der Leber über CYP2D6 und CYP3A4 metabolisiert. Bei gleichzeitiger Einnahme von Inhibitoren oder Induktoren für diese Cytochrome (z. B. Paroxetin und Fluoxetin bzw. Johanniskraut und Carbamazepin) müssen Dosisanpassungen vorgenommen werden. Etwa 27 % einer Dosis werden mit dem Urin und 60 % mit dem Stuhl ausgeschieden, größtenteils in inaktiver Form (8–11).

## Wirksamkeit

In zwei multizentrischen, doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studien mit 1294 Patienten wurde die Wirksamkeit von Aripiprazol im Vergleich zu Haloperidol über 52 Wochen untersucht. Hinsichtlich des primären Endpunktes, der 20 %igen Reduktion im Schizophrenie-Score PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale), unterschieden sich Aripiprazol und Haloperidol nicht (12). In einer weiteren doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studie über 4 Wochen wurde Aripiprazol in einer Dosis von 15 bzw. 30 mg/Tag mit Placebo und Haloperidol (10 mg/Tag) bei 414 Erwachsenen mit einem akuten Rückfall einer Schizophrenie oder einer

schizoaffektiven Störung gemäß DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) verglichen. Beide Aripiprazol-Dosierungen und Haloperidol ergaben im Vergleich mit Placebo signifikant bessere Resultate auf der PANSS, der PANSS-Unterskala für positive Symptome, der CGI (Clinical Global Impression) sowie der BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale). Aripiprazol (15 mg/Tag) und Haloperidol waren auch in Bezug auf negative Symptome (PANSS-Negativskala) signifikant besser als Placebo. Für die höhere Aripiprazol-Dosis (30 mg/Tag) konnte jedoch auf der Negativskala kein signifikanter Unterschied zu Placebo gezeigt werden (13).

## Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen (9–11)

### □ Nebenwirkungen

- *häufig* ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): extrapyramidale Störung, Akathisie, Tremor, Schwindel, Schläfrigkeit, Sedierung, Kopfschmerzen, verschwommenes Sehen, Dyspepsie, Erbrechen, Übelkeit, Verstopfung, Speichelüberproduktion, Abgeschlagenheit, Ruhelosigkeit, Schlaflosigkeit, Angstgefühl
- *gelegentlich* ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ): Tachykardie, orthostatische Hypotonie, Depression
- Häufigkeit nicht bekannt: erhöhte Kreatin-Phosphokinase, erhöhter Blutzucker, Blutzuckerschwankung, erhöhtes glykosyliertes Hämoglobin, QT-Verlängerung, ventrikuläre Arrhythmien, plötzlicher unerklärbarer Tod, Herzstillstand, Torsades-de-Pointes, Bradykardie, Leuko-, Neutro- und Thrombozytopenie, Sprachstörungen, malignes neuroleptisches Syndrom, Grand-mal-Anfall, oropharyngealer Spasmus, Laryngospasmus, Aspirationspneumonie, Pankreatitis, Dysphagie, Bauch- und Magenbeschwerden, Diarrhoe, Harninkontinenz und -verhaltung, Ausschlag, Lichtempfindlichkeitsreaktion, Alopezie, Hyperhidrose, Rhabdomyolyse, Myalgie, Steifheit, Hyperglykämie, Diabetes mellitus, diabetische Ketoazidose, diabetisches hyperosmolares Koma, Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme, Anorexie, Hyponatriämie, Synkope, Hypertonie, thromboembolische Ereignisse, Störung der Temperaturregulation, Brustschmerzen,

periphere Ödeme, allergische Reaktion (z. B. anaphylaktische Reaktion, Angioödem einschließlich geschwollener Zunge, Zungen- und Gesichtsödeme, Pruritus oder Urtikaria), Ikterus, Hepatitis, erhöhte Alanin- und Aspartattransferase, erhöhte Gamma-Glutamyl-Transferase, erhöhte alkalische Phosphatase, Priapismus, Agitiertheit, Nervosität, Suizidversuch und -gedanken

### □ Risiken

- Unter der Therapie mit Aripiprazol können unerwünschte zerebrovaskuläre Ereignisse (z. B. Schlaganfall, transitorisch-ischämische Attacke) einschließlich Todesfälle auftreten.

### □ Kontraindikationen

- Aripiprazol ist bei Kindern und Jugendlichen unter 15 Jahren nicht zugelassen.
- Keine Anwendung von Aripiprazol während der Schwangerschaft und Stillzeit.

### □ Vorsichtsmaßnahmen

- Beim Auftreten von Symptomen von Spätdyskinesien ist die Dosis zu reduzieren oder die Behandlung abzubrechen. Nach Abbruch der Behandlung können sich die Symptome verschlechtern oder sogar erst auftreten.
- Aripiprazol ist bei Patienten mit kardio- und zerebrovaskulären Erkrankungen sowie bei Patienten mit einer QT-Verlängerung in der Familienanamnese mit Vorsicht anzuwenden.

## Kosten

Die bisherige Datenlage erbringt keinen Nachweis für einen bevorzugten Einsatz des teuren Aripiprazol gegenüber den kostengünstigeren atypischen Antipsychotika in der Behandlung der Schizophrenie.

Wirkstoff	Präparat	DDD-Angaben <sup>1</sup> in mg	Dosis (mg/Tag) <sup>2</sup> p.o.	Kosten pro Jahr [€] <sup>3</sup>
<b>Atypische Antipsychotika</b>				
Aripiprazol	Abilify®	15 <sup>4</sup>	15	2582,11
Amisulprid	Generikum	400 <sup>4</sup>	400	549,84
Clozapin	Generikum	300 <sup>5</sup>	300	636,85
Olanzapin	Zyprexa® Velotab	10 <sup>5</sup>	10	2237,84
Quetiapin	Seroquel®	400 <sup>4</sup>	400	2164,74
Risperidon	Generikum	5 <sup>4</sup>	4	116,51
Ziprasidon	Zeldox®	80 <sup>4</sup>	80	2577,14
<b>Typische Antipsychotika</b>				
Fluphenazin-dihydrochlorid	Lyogen retard®	10 <sup>4</sup>	6	305,65
Flupentixol	Fluanxol®	6 <sup>4</sup>	10	413,76
Haloperidol	Generikum	8 <sup>5</sup>	10	92,02
Perazin	Generikum	100 <sup>5</sup>	200	236,12
Perphenazin	Decentan®	30 <sup>4</sup>	24	352,92
Pimozid	Orap®	4 <sup>4</sup>	6	389,80
Zotepin	Nipolept®	200 <sup>4</sup>	100	257,84
Zuclopenthixol	Clopixol® <sup>6</sup>	30 <sup>5</sup>	50	327,99

Stand Lauertaxe: 15.02.2010

<sup>1</sup> nach (7); <sup>2</sup> Dosierung gemäß Fachinformation; <sup>3</sup> Kostenberechnung bezogen auf die Tagesdosierung der Fachinformation anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt; <sup>4</sup> Darreichungsform: oral; <sup>5</sup> Darreichungsform: oral, parenteral; <sup>6</sup> Darstellung des kostengünstigeren Importpräparates anstelle des Originalpräparats Ciatyl-Z®.

## Literatur

1. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde DGPPN (Hrsg.): S3 - Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie. Behandlungsleitlinie Schizophrenie. Band 1, Darmstadt: Steinkopff-Verlag, 2006.
2. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP et al.: Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. N Engl J Med 2005; 353: 1209-1223.
3. Tarsy D, Baldessarini RJ: Epidemiology of tardive dyskinesia: Is risk declining with modern antipsychotics? Mov Disord 2006; 21: 589-598.
4. Leucht S, Corves C, Arnter D et al.: Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. Lancet 2009; 373: 31-41.
5. El-Sayeh HG, Morganti C: Aripiprazole for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev 2006; CD004578.
6. Dose M: Was ist der Stellenwert atypischer Neuroleptika für die Praxis? Arzneiverordnung in der Praxis 2003; 30 (3): 5.
7. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2009. Berlin: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), 2009.
8. Fricke U, Klaus W: Neue Arzneimittel: Fakten und Bewertungen von 2002 bis 2005 zugelassenen Arzneimitteln. Band 16, Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 2007.
9. Bristol-Myers Squibb, Otsuka Pharmaceuticals: Fachinformation "Abilify® Tabletten". Stand: August 2009.
10. EMEA: Abilify®: European Public Assessment Report (EPAR) (scientific discussion): <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/abilify/abilify.htm>. Stand: 14. Oktober 2009. Zuletzt geprüft: 17. November 2009.
11. EMEA: Abilify®: European Public Assessment Report (EPAR) (product information): <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/abilify/abilify.htm>. Stand: 14. Oktober 2009. Zuletzt geprüft: 17. November 2009.
12. Kasper S, Lerman MN, McQuade RD et al.: Efficacy and safety of aripiprazole vs. haloperidol for long-term maintenance treatment following acute relapse of schizophrenia. Int J Neuropsychopharmacol 2003; 6: 325-337.
13. 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: 763-771.