

## Aripiprazole – das atypische Neuroleptikum der neuen Generation

## Mit neuen Wirkmechanismen gegen die Schizophrenie

ZÜRICH – Verglichen mit den anderen atypischen Neuroleptika der zweiten Generation weist Aripiprazole einige Unterschiede auf: Es ist kein Dopamin-2-Rezeptor-Antagonist, sondern ein partieller Agonist, und entfaltet daneben auch partiell agonistische Wirkungen am serotonergen 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor und antagonistische an 5-HT<sub>2A</sub>-Bindungsstellen. Die therapeutischen Wirkmechanismen sind durch diese unterschiedlichen Rezeptoraktivitäten zu erklären, erläuterte Professor Dr. Wolfgang Fleischhacker, Medizinische Universität Innsbruck, am Symposium „Schizophrenie – Entwicklung in Forschung und Therapie“ der Bristol-Myers Squibb GmbH.

Die für die Schizophrenie typischen Positiv- und Negativsymptome, aber auch die kognitiven Störungen können dabei vermutlich über den partiellen Dopamin-2(D2)-Agonismus positiv beeinflusst werden. Mit dem partiellen 5-HT<sub>1A</sub>-Agonismus ist eine gewisse anxiolytische Wirkung verbunden. Und der 5-HT<sub>2A</sub>-Antagonismus scheint für das gute Nebenwirkungsprofil in Bezug auf extrapyramidale Symptome verantwortlich zu sein. Möglicherweise ist dieser Wirkmechanismus auch für die Verbesserung der Negativsymptomatik von Bedeutung. Ein erster deutlicher Hinweis, dass der partielle D2-Agonismus auch klinisch bedeutsam ist, findet sich in dem Befund, dass bei Patienten, die mit Aripiprazole behandelt wurden, eine Senkung des Prolaktinspiegels nachzuweisen ist. Alle anderen Antipsychotika beeinflussen diesen nicht nachhaltig oder lassen ihn sogar ansteigen, betonte Prof. Fleischhacker.

Wegen der moderaten Affinität zu alpha-1-adrenergen und histaminergen Rezeptoren besteht auch ein geringeres Risiko für Nebenwirkungen wie Hypotonie und Gewichtszu-

nahme. Auch ist die Wahrscheinlichkeit für kognitive Störungen relativ gering, da keine Affinität zu muskarinergen Acetylcholin-Rezeptoren besteht. Durch den D2-Agonismus kann es jedoch vorübergehend zu Unruhe, Übelkeit und Erbrechen kommen.

#### Abbruchrate gering, durchschnittliches Gewicht stabil

Die gute Wirkung von Aripiprazole wurde mittlerweile in einigen Studien belegt, wie Dr. Philipp Eich, Psychiatrische Universitätsklinik Basel, erklärte. So erhielten in der Beta-Studie<sup>1</sup> nach einer Screening- und Auswaschphase 1295 Patienten (vier Teile) Aripiprazole und 304 Patienten (ein Teil) andere Antipsychotika wie Ziprasidon, Risperidon, Quetiapin oder Olanzapin. Wichtigste Gründe für die Umstellung der Therapie waren Positiv- und Negativsymptomatik, Gewichtszunahme oder Somnolenz. Die Ansprechraten wurden definiert als eine Verbesserung des CGI (clinical global impression)-Score von 1 (sehr gut gebessert) oder 2

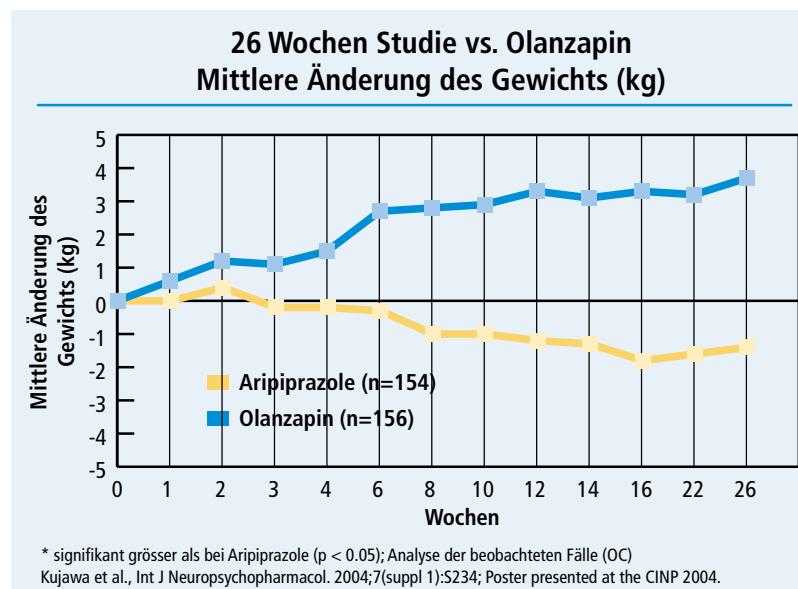


Abb. 2: Unter Olanzapin ist eine Gewichtszunahme von rund 4 kg zu verzeichnen, unter Aripiprazole ein Gewichtsverlust von etwa 1,4 kg.

(gut gebessert). Unter Aripiprazole verbesserte sich nach acht Wochen bei rund 50% der Patienten die Symptomatik, unter den anderen Substanzen bei 20 bis 40%.

Mittlerweile liegen auch die Ergebnisse einer Langzeitstudie<sup>2</sup> vor: Über 26 Wochen wurde Aripiprazole (n=154) mit Olanzapin

(n=156) verglichen. Die Wirkung, gemessen an der Veränderung der PANSS (positive and negative syndrome scale), war unter beiden Substanzen vergleichbar (Abb.1), allerdings nahmen die Patienten unter Olanzapin während des Zeitraums durchschnittlich um 4 kg an Gewicht zu, unter Aripiprazole

#### Aripiprazole: Pharmakokinetik auf einen Blick

- Dosierung 10 bis 30 mg/d
- Halbwertszeit 75 Stunden
- ein aktiver Metabolit
- Steady-state-Zustand nach etwa zwei Wochen
- Metabolisierung in der Leber über Cytochrom P450 2D6 und 3A4.
- Alter, Geschlecht, Leber- und Nierenfunktionsstörungen haben keinen Einfluss auf den Plasmaspiegel
- absolute orale Bioverfügbarkeit 87%
- Einnahme einmal täglich, unabhängig von der Tageszeit

kam es zu einer durchschnittlichen Gewichtsabnahme von etwa 1,4 kg (Abb.2).

#### Referenzen

- <sup>1</sup> Riera et al.: Schizophr Res 2004; 57 (suppl 1):157; Poster presented at the BWWS, Davos 2004.
- <sup>2</sup> Kujawa et al.: Int J Neuropsychopharmacol 2004; 7 (Suppl 1): 234; Poster presented at the CINP 2004.

#### Sichtbar machen und behandeln

## Kognitive Störungen schizophrener Patienten

ZÜRICH – Neben Wahn, Halluzination und Antriebslosigkeit sind es vor allem die kognitiven Störungen, die schizophrene Patienten in ihrem sozialen Umfeld und ihrer Lebensqualität beeinträchtigen. Betroffen sind in erster Linie Aufmerksamkeit und Gedächtnis. Diese Veränderungen können auch bildlich dargestellt werden und damit Aufschluss über die zugrunde liegenden Mechanismen geben.

Die kognitiven Funktionseinschränkungen schizophrener Patienten sind sehr stabil, auch wenn in manchen Bereichen tendenziell eine Besserung, in anderen eine Verschlechterung zu beobachten ist, erläuterte Professor Dr. Peter Falkai, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums des Saarlandes, Homburg/Saar.

#### Früher Beginn

Sie entstehen bereits sehr früh, in der Regel bereits fünf Jahre, bevor

das Vollbild der Schizophrenie vorhanden ist. Bei der Erstmanifestation der Erkrankung sind sie dann meistens vollständig ausgeprägt. In geringerem Ausmass findet man diese kognitiven Störungen auch bei gesunden erstgradig Verwandten von Schizophrenen. Eine genetisch bedingte Vulnerabilität scheint damit vorhanden zu sein.

Mit der Magnetresonanztomografie lassen sich die Defizite mittlerweile auch sichtbar machen: So gibt es Hinweise, dass bei Verbalgedächtnisstörungen in der Hippocampusregion, bei Störungen des Arbeitsgedächtnisses im Bereich der frontotemporalen Strukturen eine Fehlfunktion vorliegt. Im Zusammenhang mit der Positivsymptomatik findet man erweiterte Liquorräume in den temporalen Regionen und eine Atrophie der grauen Substanz im Bereich des Frontallappens. Manche Veränderungen sind bereits vor Ausbruch der Erkrankung vorhanden: So sieht man eine signifikant gestörte Fältelung (Gyrifizierung) des Gehirns auch bei prodromalen Störungen. Sie weist auf eine gestörte Hirnentwicklung hin. Je

länger die Krankheit dauert, desto mehr nimmt das Volumen der grauen Substanz ab. Verantwortlich für diese Reduktion ist aber nicht, wie man vielleicht annehmen könnte, ein Verlust an Nervenzellen, sondern der von synaptischen Proteinen.

#### Atypika gegen kognitive Defizite

Die kognitiven Störungen lassen sich durch atypische Neuroleptika besser beeinflussen als durch die klassischen Neuroleptika wie Haloperidol, wie mehrere kontrollierte Studien nachweisen konnten. Auch wenn der Effekt nur mässig ist, für die Leistungsfähigkeit der Patienten im Alltag ist er dennoch von Bedeutung. Der Wirkmechanismus ist bis heute nicht eindeutig geklärt, wie Prof. Dr. Michael Wagner, Psychiatrische Klinik der Universität Bonn, erläuterte. Jedoch scheinen alle atypischen Neuroleptika die kognitiven Einschränkungen in gleicher Weise reduzieren zu können.

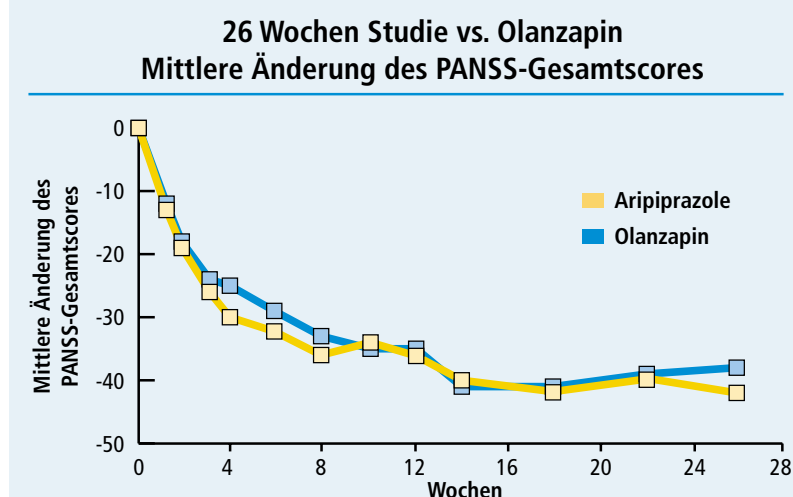


Abb. 1: Über den Zeitraum von 26 Wochen unterscheiden sich die beiden Substanzen Aripiprazole und Olanzapin nicht in ihrer Wirksamkeit: Es kommt zu einer Reduktion des PANSS-Gesamtscores um etwa 40.

Abilify®: Atypisches Antipsychotikum, Liste B. **Zusammensetzung:** Aripiprazole; Tabletten zu 10 mg und 15 mg. **Indikation:** Schizophrenie. **Dosierung:** Anfangs- und Standarddosis 15 mg 1x täglich; Dosierungsbreite 10–30 mg/Tag. **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit auf Inhaltsstoffe. **Vorsichtsmassnahmen:** Schwangerschaft, Stillzeit, orthostatische Hypotension, erniedrigte Krampfschwelle, Spätdyskinesien, malignes neuroleptisches Syndrom. **Interaktionen:** Potente CYP2D6- und CYP3A4- Inhibitoren/-Induktoren. **Unerwünschte Wirkungen:** Schlaflosigkeit, orthostatische Hypotension, Tachykardie. **Packungen:** 10 mg: 28 und 56 Tabletten. 15 mg: 28 und 56 Tabletten. Ausführliche Informationen im Arzneimittel-Kompendium der Schweiz 2004 (Suppl. 4) oder bei Bristol-Myers Squibb GmbH, 6341 Baar. [www.bms.ch](http://www.bms.ch)

**Idee und Konzeption:**  
INTER MEDICAL, Urs Graf-Strasse 8,  
Postfach 368, 4020 Basel  
Information: Bristol-Myers Squibb GmbH  
Redaktion: Dr. Petra Genetzky, Winfried Powollik  
Layout: Patrik Brunner  
Produktion: Patricia Hunziker

© Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlages.